



HAL
open science

Une Approche Radicalaire à l'Alkylation des Cétones

Lucile Anthore-Dalion

► **To cite this version:**

Lucile Anthore-Dalion. Une Approche Radicalaire à l'Alkylation des Cétones. Chimie organique. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLX084 . tel-01494053

HAL Id: tel-01494053

<https://pastel.hal.science/tel-01494053v1>

Submitted on 22 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2016SACLX084

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

ÉCOLE DOCTORALE N° 573
Interface

Spécialité de doctorat : Chimie organique

Par

Lucile Anthore-Dalion

Une Approche Radicalaire à l'Alkylation des Cétones

Thèse présentée et soutenue à l'École polytechnique, le 7 décembre 2016

Composition du Jury :

Pr. Carsten BOLM	RWTH Aachen University	Président
Dr Laurence GRIMAUD	ENS Ulm	Rapporteur
Dr Alejandro PEREZ-LUNA	Université Pierre et Marie Curie Paris 6	Rapporteur
Dr Laurent EL KAÏM	ENSTA ParisTech	Examinateur
Dr Anne-Claude DUBLANCHET	L'Oréal	Examinateur
Pr Samir ZARD	Ecole Polytechnique	Directeur de thèse

Chemistry, unlike other sciences, sprang originally from delusions and superstitions, and was at its commencement exactly on a par with magic and astrology.

Thomas Thomson

Au cours de cette thèse, j'ai eu la chance de rencontrer des personnes de grande valeur qui m'ont guidée et accompagnée et que je tiens à remercier chaleureusement dans ces quelques lignes.

Je voudrais tout d'abord exprimer ma gratitude envers les membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail, pour leur lecture attentive et la discussion particulièrement intéressante que nous avons pu avoir au cours de la soutenance.

Un grand merci également à la fondation l'Oréal pour m'avoir accordé la bourse « l'Oréal-UNESCO » en octobre 2016 et qui va m'aider à poursuivre mes recherches.

Je tiens également à remercier mon directeur de thèse, le professeur Samir Zard, qui a su m'accompagner tout au long de cette thèse, pour les discussions scientifiques passionnantes que j'ai pu avoir avec lui et pour sa grande humanité.

Toute ma gratitude se tourne aussi vers tous les membres permanents du laboratoire : Béatrice, Yvan, Fabien G, Laurent, Vincent J pour leur aide quotidienne, la bonne marche du laboratoire et pour la bonne ambiance qu'ils distillent tous les jours. Merci aussi au staff administratif, Béatrice, Lélia et Florence pour leur aide quotidienne.

J'ai aussi eu la chance de rencontrer et de travailler avec beaucoup d'étudiants venant de tous les horizons. Merci à tous pour les discussions, pour le travail collectif particulièrement productif (Lorenzo, Qiang, Shiguang), ou pour l'entraide quotidienne. Un merci tout particulier aux anciens et aux plus jeunes qui ont écouté mes doléances et qui m'ont supportée au quotidien (Pierre FB, Fabien H, Guilhem, Pierre S, Vincent RB, Nono, Jo), ainsi que pour la relecture attentive de mon manuscrit (Vincent RB, Raphaël, Nono et Jo).

Merci aussi aux membres de la SECO53 avec qui j'ai passé une très bonne année pour organiser cette conférence.

Enfin, je tiens à remercier mes parents, ma famille et mes amis pour leur soutien permanent au cours de cette thèse mais pas seulement ! Merci à tous d'être là depuis plusieurs années (voire depuis le début !), de m'aider à traverser les moments difficiles et surtout d'être là pour partager les joies ensemble. En particulier, MERCI Matthieu, toi qui me supportes tous les jours et es là pour me remonter le moral et me changer les idées dans les moments plus difficiles.

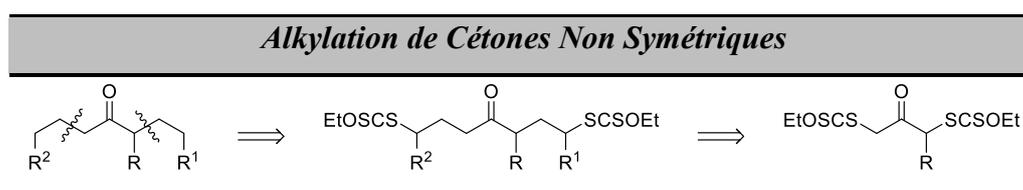
Merci à tous...

Notre laboratoire s'intéresse, entre autres, aux différentes applications de la chimie radicalaire du groupement dithiocarbonate, plus couramment appelé xanthate. Cette chimie est caractérisée par l'absence de métaux et permet d'obtenir des structures qui seraient difficilement synthétisables d'une autre façon. Les projets conduits durant cette thèse s'inscrivent dans cette problématique et se sont efforcés à développer le champ d'application de cette réaction puissante et polyvalente.

Dans un premier temps, nous effectuerons un bref aperçu de la chimie radicalaire en général et de celle des xanthates en particulier, afin de mieux appréhender le sujet et le contexte de cette étude (**Chapitre I**).

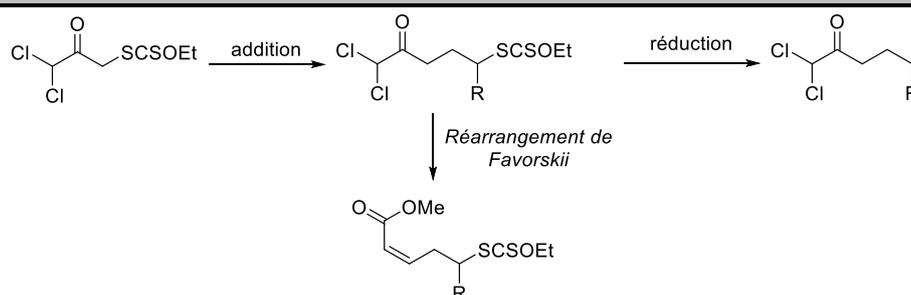
Nos travaux nous ayant essentiellement conduits à l'application de cette chimie radicalaire à l'alkylation formelle de cétones, nous aborderons les problématiques liées à cette alkylation, ainsi que les développements qui ont déjà été réalisés grâce à cette technologie (**Chapitre II**).

Avec ces clés de lectures en tête, nous pourrons ensuite aborder le premier projet de ce travail de thèse qui a consisté en la dialkylation formelle et bidirectionnelle de cétones non symétriques. Basée sur les différences de stabilité des radicaux présents dans le milieu, cette réaction a permis la synthèse de nombreuses cétones formellement dialkylées. Une extension aux réactions d'allylation radicalaire a également été envisagée (**Chapitre III**).



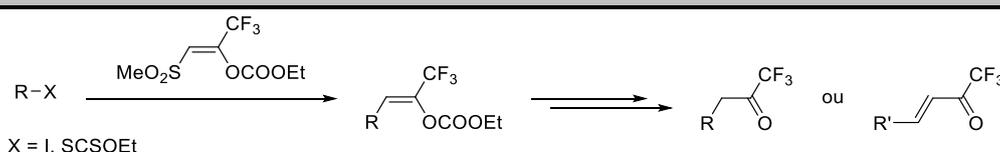
L'alkylation formelle des *gem*- α -dichlorocétones, composés très sensibles aux bases et dont les synthèses classiques sont relativement limitées, a également été possible. Les adduits ainsi obtenus ont pu être soumis à un réarrangement de Favorskii et conduire ainsi à la formation d'oléfines de configuration *Z*. La réduction radicalaire du motif dithiocarbonate en présence de la *gem*- α -dichlorocétone a également été étudiée en détail (**Chapitre IV**).

Alkylation de gem- α -Dichlorocétones et Applications



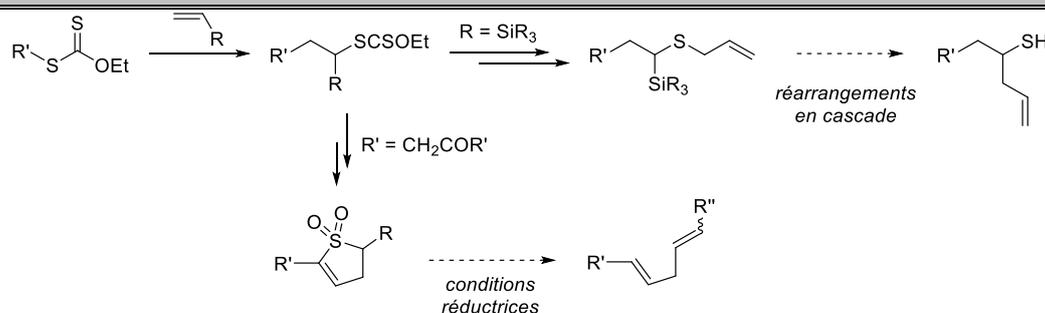
Un dernier projet s'est attaché à décrire une réaction de vinylation radicalaire à partir d'une vinylsulfone, appliquée à la préparation de cétones trifluorométhylées saturées et α,β -insaturées. Les cétones sont obtenues sous forme protégée d'un carbonate d'énol dont la déprotection a également été étudiée (**Chapitre V**).

Synthèse de Trifluorométhylcétones Saturées et α,β -Insaturées



Enfin, la dernière partie de ce manuscrit est consacrée au développement de nouvelles applications synthétiques des adduits de la chimie radicalaire des xanthates. Nous nous sommes tout particulièrement penchés sur le design de réactions en cascade, ioniques ou radicalaires conduisant à la synthèse d'insaturations (**Chapitre VI**).

Des Réactions en Cascade pour la Synthèse d'Oléfines

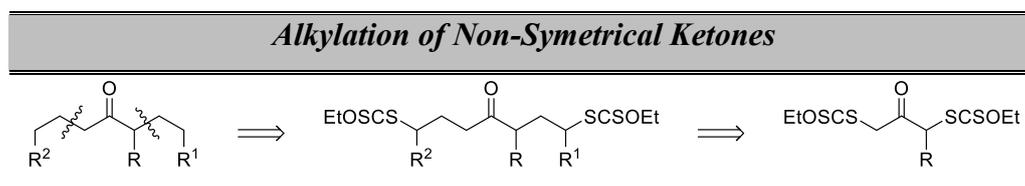


Among other projects, our group is interested in the development of dithiocarbonate (or xanthate) radical chemistry, and its applications. This chemistry leads to the formation of C–C bonds, without using metals or harsh reaction conditions. It provides an easy access to various structures, which would be difficult to obtain with classical methods. The different projects conducted during this PhD are involved in this research with the aim to expand the scope of that powerful and versatile chemistry.

In a first part, we will discuss some general features of radical chemistry, especially focusing on the transfer of xanthates on unactivated olefins. This part aims to give keys to better understand the subject as well as the context of our research (**Chapter I**).

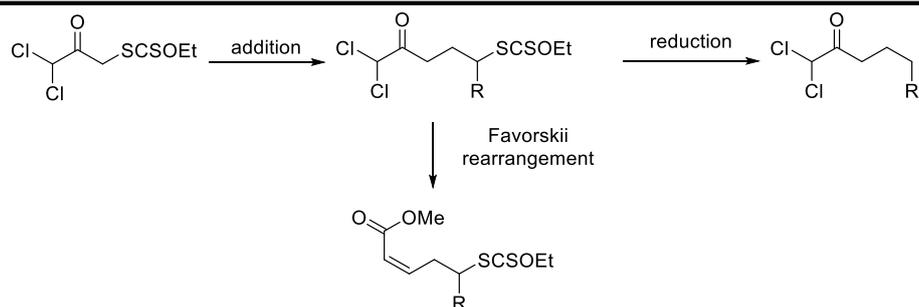
Our investigations lead us to apply this chemistry to the formal alkylation of various and versatile ketone derivatives. We would like to review in a second chapter some classical ways to alkylate ketones, as well as previous developments done with xanthate radical chemistry (**Chapter II**).

With those concepts in mind, we will be then able to report the first main project of this manuscript, dealing with the bidirectional and formal dialkylation of non-symmetrical ketones. Based on small differences in stability of various radicals involved in the transformation, this reaction allowed the synthesis of decorated and formally dialkylated ketones. Extension of this technology to radical allylation reactions was also investigated (**Chapter III**).



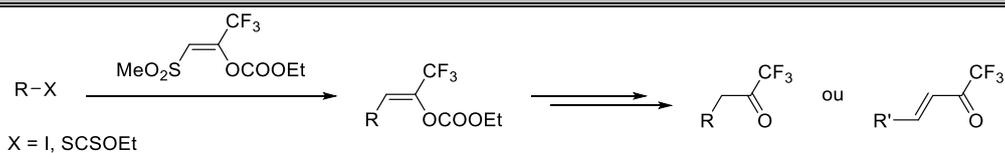
The formal alkylation of the highly base-sensitive *gem*- α -dichloroketones was also performed with this technology. In contrast to classical ionic syntheses, our strategy allowed the preparation of highly functionalized derivatives. Adducts were subjected to a Favorskii-type rearrangement to access *Z*-olefins. Finally, the radical dexanthylation in presence of the *gem*- α -dichloroketone moiety was carefully studied (**Chapter IV**).

Alkylation of gem- α -Dichloroketones and Applications



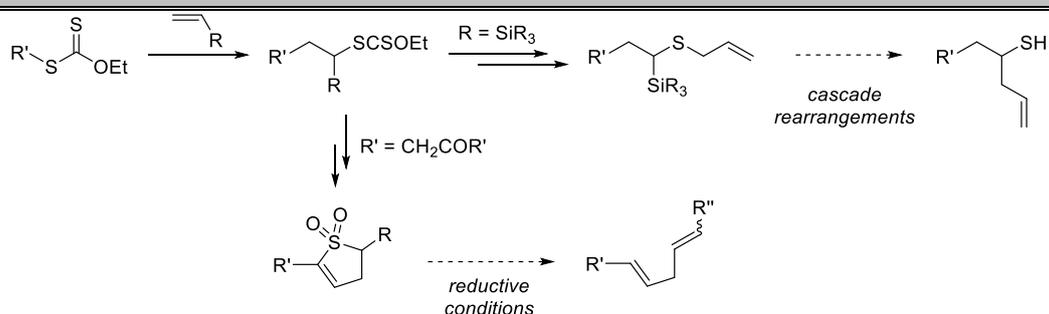
A last project on this topic was based on a radical vinylation reaction. Starting with a trifluoromethylated vinylsulfone, the synthesis of enol carbonate protected trifluoromethylated ketones was developed. After deprotection, trifluoromethylated ketones and enones could be thus obtained (**Chapter V**).

Synthesis of Trifluoromethylketones and Enones



The last part deals with the development of new synthetic applications of the radical xanthates adducts. We were particularly interested in the design of new cascade reactions, either ionic or radical, directed towards the preparation of new unsaturated compounds (**Chapter VI**).

Cascade Reactions towards Olefins Preparation



Introduction	1
Première Partie Des Clés pour Mieux Comprendre	5
<i>Chapitre I Xanthates et Radicaux – Généralités</i>	7
1 Les cétones en chimie organique	9
2 Les radicaux libres en chimie organique	12
2.1 Un radical, qu'est-ce que c'est ?	12
2.2 Structure des radicaux carbonés	13
2.3 Stabilité des radicaux	14
2.4 Réactivité et polarité des radicaux	18
3 Les réactions radicalaires	20
3.1 Préhistoire de la réaction radicalaire	20
3.2 Le mécanisme radicalaire en chaîne	20
3.3 Les cinétiques en chimie radicalaire	24
3.4 La chimie des hydrures d'étain : un cas d'école	25
4 La chimie radicalaire par transfert de xanthate	28
4.1 Le hasard fait bien les choses	28
4.2 Mécanisme dégénéré et considérations générales	29
4.3 La synthèse des xanthates	32
4.4 Les réactions radicalaires des xanthates	34
5 Une réaction radicalaire, mais après ?	42
5.1 Des transformations radicalaires	43
5.2 Du xanthate au thiol	45
<i>Chapitre II Les Xanthates et les Cétones</i>	47
1 L'alkylation : une transformation pas si triviale	49
1.1 Une méthode traditionnelle : les énolates de lithium	50
1.2 L'utilisation des éthers d'énols silylés	52
1.3 La synthèse acétoacétique	53
1.4 Des dérivés azotés	55
1.5 De nouveaux agents alkylants	57
2 Les Xanthates α -Acylys	61
3 Xanthates et alkylation formelle	64
3.1 Alkylation formelle de l'acétone	64
3.2 Xanthate dérivé de l' α -chloroacétone	65
3.3 Xanthates et HWE au service de la diversité structurale	66
3.4 L'alkylation formelle de la cyclobutanone	68
3.5 Utilisation des adduits obtenus	71

Deuxième Partie Alkylation Formelle de Cétones par Voie Radicalaire	75
<i>Chapitre III Alkylation de Cétones Non Symétriques</i>	77
1 Synthèse de cétones non symétriques par voie ionique	80
1.1 Enolates et régiosélectivité	80
1.2 Dialkylation non symétrique des dithianes	82
2 La dialkylation formelle de cétones à l'aide des xanthates - Précédents	84
3 Principe général	85
4 Synthèse de dixanthates	88
4.1 Synthèses des xanthates III.17a et III.17b dérivés d'alkyles cétones	90
4.2 Xanthate III.17c dérivé d' α -aminocétone	91
4.3 Xanthate III.17d dérivé de l'acide lévulinique	92
4.4 Xanthate III.17e dérivé de β -cétoster	95
5 Les additions radicalaires	95
5.1 Etudes préliminaires	95
5.2 Diversité des composés synthétisés	96
5.3 Etudes complémentaires	103
6 Transformations des produits obtenus	106
6.1 Synthèse d'un pyrrole	107
6.2 Synthèse d'un alcyne interne	108
7 Vers la cyclisation	111
7.1 Additions sur le β -pinène	112
7.2 D'autres essais d'allylation radicalaire	114
<i>Chapitre IV Alkylation de gem-α-Dichlorocétones</i>	121
1 Les gem- α -dichlorocétones : des composés sensibles aux applications encore sous-exploitées	123
1.1 Synthèses classiques des cétones α,α -dichlorées	124
1.2 Les gem- α -dichlorocétones comme intermédiaires de synthèse	130
2 Principe général	136
3 Synthèse du xanthate IV.14	137
3.1 Synthèse du xanthate d'éthyle IV.14	137
3.2 Synthèse des xanthates de <i>O</i> -phénéthyle et de <i>O</i> -néopentyle	140
4 Nouvel accès aux gem- α -dichlorocétones	141
4.1 Additions sur des oléfines	141
4.2 Une seconde réaction radicalaire pour augmenter la complexité structurale	143
4.3 Des réactions d'allylation radicalaire	146
5 Réarrangement de Favorskii	146
5.1 Premiers essais	147
5.2 Transformations du xanthate	149
6 Pour aller plus loin : synthèse de diènes 1,3 et 1,4	154
6.1 Synthèse de diènes 1,3	155

6.2	Synthèse d'un diène 1,4	156
7	Réduction radicalaire du motif dithiocarbonate	157
7.1	Les réducteurs classiques	157
7.2	Le triéthylborane en chimie radicalaire	158
7.3	Résultats préliminaires	164
<i>Chapitre V Synthèse de Trifluorométhylcétones Saturées et α,β-Insaturées</i>		171
1	Les trifluorométhylcétones	175
1.1	Des propriétés structurales au service de la biologie	176
1.2	Les trifluorométhylcétones : des intermédiaires de synthèse polyvalents	178
1.3	La synthèse de cétones trifluorométhylées	179
2	Un xanthate pour l'alkylation	185
3	Une réaction de vinylation radicalaire	187
4	Synthèse de l'oléfine V.39	190
5	Un nouvel accès aux trifluorométhylcétones	193
5.1	Conditions de réaction	193
5.2	Des applications variées	194
5.3	Une stéréochimie bien contrôlée	200
6	Vers les cétones	203
6.1	Conditions acides ou basiques pour la déprotection	203
6.2	Une analogie à notre secours	204
6.3	L'aminolyse, une solution intéressante	206
7	Une voie pour les énones	207
Troisième Partie Développement de Nouvelles Applications des Adduits Radicalaires		211
<i>Chapitre VI Des Réactions en Cascade pour la Synthèse d'Oléfines</i>		213
1	Réarrangement de Brook radicalaire et allylation	216
1.1	Un réarrangement inattendu	217
1.2	Une réaction d'allylation radicalaire comme modèle	219
1.3	L'association de deux réactions radicalaires	222
1.4	Préparation des substrats	223
1.5	Comment déplacer les équilibres ?	224
2	Des réarrangements ioniques en cascade	228
2.1	Introduire plus de complexité	228
2.2	Une réaction radicalaire pas si évidente	231
2.3	Des réarrangements en cascade ?	232
2.4	Un problème à la fois	234
3	Des dihydrothiophénones comme précurseurs de diènes	238
3.1	Réduction de vinylsulfones	240

Tables des matières

3.2	Principe général	241
3.3	Résultats préliminaires	242
Conclusion		249
Partie expérimentale		255

A	Ac	acétyle
	AIBN	2,2'-azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
	APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
	Ar	aromatique
B	Bn	benzyle
C	cat.	catalytique
	CCM	chromatographie sur couche mince
	coe	cyclooctène
	conc.	concentré
	Cp*	pentaméthylcyclopentadiène
	CSA	acide camphorsulfonique
	D	DABCO
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
	DCDMH	1,3-dichloro-5,5-diméthylhydantoïne
	DCE	1,2-dichloroéthane
	DCP	peroxyde de dicumyle
	dia	diastéréoisomère
	DFT	théorie de la fonctionnelle de la densité
	DLP	peroxyde de dilauroyle
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	DMP	periodinane de Dess-Martin
	DMSO	diméthylsulfoxyde
	DTBP	peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle
E	Et	éthyle
	éq.	équivalent
	E _s	énergie de stabilisation
	ETFAA	trifluoroacétoacetate d'éthyle
F	F	biodisponibilité relative
G	G	groupe fonctionnel
	GP	groupement partant
H	HMPA	hexaméthylphosphoramide
	HOMO, HO	orbitale haute occupée

	HWE	Horner, Wadsworth, Emmons
	Hz	Hertz
	hv	initiation photochimique
I	IC ₅₀	concentration inhibitrice médiane
	<i>i</i> Pr	isopropyle
	IR	spectroscopie infrarouge
K	<i>k</i>	constante de vitesse
	kJ	kiloJoule
	kcal	kilocalorie
L	LDA	diisopropylamidure de lithium
	LUMO, BV	orbitale basse vacante
M	M	molarité (mole par litre)
	<i>m</i> CPBA	acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
	Me	méthyle
	MIDA	<i>N</i> -methyliminodiacetate
	min	minute
	mol	mole
	Ms	mésyle
N	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
	neoPent	neopentyle
	Nu	nucléophile
P	Ph	phényle
	Phth	phtalimide
	Piv	pivaloyle
	pKa	constante d'acidité
	ppm	partie par millions
	Pyr	pyridine
R	r.d.	ratio diastéréoisomérique
	RMN	résonance magnétique nucléaire
S	s	seconde
	S _H 2	substitution homolytique bimoléculaire
	S _N 2	substitution nucléophile bimoléculaire

	SOMO	orbitale moléculaire simplement occupée
T	T	température
	t.a.	température ambiante
	TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
	TBAT	difluorotriphénylsilicate de tétra- <i>n</i> -butylammonium
	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyle
	TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
	TFA	acide trifluoroacétique
	TFAA	anhydride trifluoroacétique
	THF	tétrahydrofurane
	Ts	tosyle
Symboles	°C	degrés Celsius
	Δ	reflux

Tout au long de ce manuscrit, les amorceurs radicalaires seront indiqués entre parenthèses s'ils sont utilisés en quantité substœchiométrique.

Les chapitres ont été pensés comme des entités indépendantes. La numérotation des références se réfère donc au chapitre en cours de lecture et est réinitialisée au début de chaque chapitre.

Les molécules sont numérotées de façon arbitraire par le numéro du chapitre où elles apparaissent, indiqué en chiffres romains, suivi d'un chiffre arabe correspondant à leur ordre d'apparition dans le texte. Cette numérotation est reprise dans la partie expérimentale.

Enfin, pour des raisons de praticité par rapport aux publications dans des journaux internationaux, la partie expérimentale est rédigée en anglais.

Introduction

Les radicaux libres sont de drôles d'espèces. Tantôt abhorrés, tantôt adorés, ils ne laissent que peu de chimistes indifférents. Longtemps, ils ont eu la mauvaise réputation d'être incontrôlables et de réagir avec tout ce qui les entoure. Délaissés par les chimistes organiciens, ils ont néanmoins très vite connu la gloire parmi les polyméristes.

La chimie radicalaire est un outil bien différent de la chimie ionique où le « moins attaque le plus » et où les signes identiques se repoussent. Les électrons n'aimant pas être célibataires, les radicaux sont des espèces généralement très réactives. En outre, deux radicaux vont pouvoir se recombinaison, contrairement à deux anions. Un contrôle fin des cinétiques et une connaissance accrue des phénomènes radicalaires deviennent donc nécessaires pour mieux appréhender ces phénomènes.

C'est surtout avec la chimie de l'étain que les radicaux ont ensuite peu à peu pénétré le monde de la synthèse des petites molécules. La réaction de Barton-McCombie, pour ne citer qu'elle, est un exemple de la puissance de la chimie radicalaire, et contrecarre l'argument que les radicaux ne peuvent être sélectifs. Pourtant, l'hégémonie de l'étain, considéré aujourd'hui comme toxique, a petit à petit freiné le développement de cette chimie.

Depuis peu, on assiste pourtant à un renouveau des processus radicalaires en chimie organique, avec de nouveaux systèmes robustes, prédictibles et qui n'emploient pas d'étain. Les radicaux redeviennent peu à peu des intermédiaires intéressants aux yeux des chimistes.

Les travaux décrits dans cette thèse s'inscrivent dans ce mouvement. Au cours de ces vingt dernières années, la chimie radicalaire par transfert de xanthate a été intensivement développée dans notre laboratoire. Elle est maintenant considérée comme une méthode simple, douce et robuste pour la formation de liaison C-C. Il reste néanmoins de nombreuses applications à découvrir.

Au cours de ce projet, nous nous sommes intéressés tout particulièrement au développement d'alkylations formelles de cétones, l'une des fonctions les plus importantes en chimie organique.

Première Partie
Des Clés pour Mieux Comprendre

Chapitre I

Xanthates et Radicaux – Généralités

La diversité en chimie organique est obtenue grâce à des assemblages différents de groupes fonctionnels variés. Pour créer cette diversité, les chimistes organiciens disposent d'une palette importante de réactions chimiques, cependant toutes les structures ne sont pas encore accessibles de nos jours. C'est donc le rôle de la méthodologie d'apporter des solutions innovantes et robustes pour agrandir le champ des possibles, et permettre la synthèse de nouvelles molécules qui trouveront leur application en chimie médicinale, en cosmétique, en agrochimie ou dans les matériaux.

1 Les cétones en chimie organique

Parmi toutes les fonctions chimiques connues, les cétones, de formule générale R^1COR^2 , R^1 et R^2 étant des groupements alkyles, aryles, alkenyles ou alkynyles, jouent un rôle central en chimie organique.¹ En effet, non seulement elles se retrouvent dans un grand nombre de produits naturels mais surtout elles sont au cœur de nombreuses synthèses car les réactions qui leur sont liées permettent de créer relativement facilement des liaisons C–C.² Les composés carbonylés sont souvent responsables en partie des odeurs, des arômes et des goûts. Dans cette famille, on retrouve comme composés naturels la carvone (**I.1a** et **I.1b**) responsable de l'arôme du cumin ou de la menthe suivant l'énantiomère, la civettone (**I.2**), macrocycle employé en parfumerie ou la cortisone (**I.3**), utilisée comme anti-inflammatoire (Figure I.1).

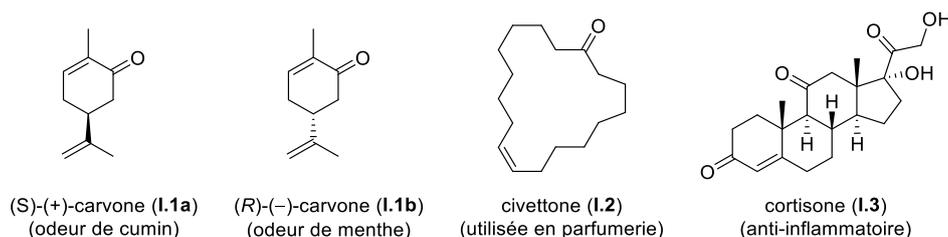


Figure I.1 – Exemples de produits naturels contenant des fonctions cétoniques

La cétone la plus simple, la propanone (**I.4**), plus couramment appelée acétone, largement utilisée aujourd'hui comme solvant pour les réactions organiques, les colles ou les

¹ Ouvrages sélectionnés : (a) J. Otera, *Modern Carbonyl Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2000**. (b) E. J. Corey, X. M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*. Wiley, **1989**. (c) S. Warren, *Designing organic syntheses: a programmed introduction to the synthon approach*. John Wiley & Sons, **1978**. (d) J.-H. Fuhrhop, G. Li, *Organic synthesis: concepts and methods*. John Wiley & Sons, **2003**.

² Pour des exemples de synthèse totale, voir : (a) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44.

peintures, mais aussi comme réactif en chimie organique comme dans la synthèse du méthacrylate de méthyle et du Bisphénol A.³ On le retrouve également à l'état naturel en petites quantités dans l'urine et le sang.⁴ Industriellement, elle est produite de différentes manières, essentiellement par le procédé de Hock (ou procédé au cumène) à partir de benzène, de propène et d'oxygène (Schéma I.1)⁵ ou par déshydrogénation catalytique du propan-2-ol. Sa production mondiale atteint près de 6 millions de tonnes par an.⁶

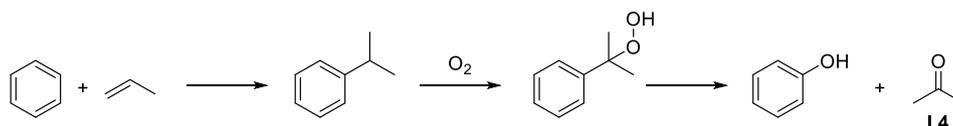


Schéma I.1 – Procédé au cumène ou procédé Hock pour la synthèse industrielle de l'acétone

Les cétones sont d'excellents substrats pour les réactions chimiques et les synthèses grâce à leur structure particulière. Leur réactivité en tant qu'électrophiles sur le carbone résulte de la polarisation importante de la liaison C=O et du développement plus important de l'orbitale basse vacante π^* sur le carbone.

D'autre part, les cétones énolisables, c'est-à-dire qui présentent au moins un hydrogène en position α du carbonyle, ont un pKa relativement faible, entre 10 et 30 suivant les substituants.⁷ Par exemple le pKa de l'acétone est de 26,5 dans le DMSO.⁸ Sous leur forme déprotonée, appelée énolate, elles sont de bons nucléophiles, ambidents car elles peuvent réagir par l'oxygène ou par le carbone α suivant les conditions de réaction (Figure I.2).



Figure I.2 – Caractère nucléophile ambident des cétones

Cette dualité peut parfois poser des problèmes de régiosélectivité lors de la réaction d'alkylation et des stratégies de contrôle doivent être mises en œuvre. Il s'agit en effet de discriminer entre les réactions de O- et de C-alkylation, mais aussi de contrôler la régiosélectivité de la formation de l'énolate d'un côté ou de l'autre de la cétone, par exemple

³ R. M. Pandia In *The phenol-acetone value chain : prospects and opportunities*, Seoul, **2013**.

⁴ J. Cossy, *Science of Synthesis*. Thieme Chemistry, **2005**, 26.

⁵ (a) H. Hock, S. Lang, *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1944**, 77, 257. (b) A. Chauvel, G. Lefebvre, L. Castex, *Procédés de pétrochimie: caractéristiques techniques et économiques*. Editions Technip, **1985**.

⁶ The Essential Chemical Industry online. <http://www.essentialchemicalindustry.org/chemicals/propanone.html> (consultée le 21 06 2016).

⁷ B. M. Stoltz, J. T. Mohr, *Science of Synthesis: Stereoselective Synthesis*. Thieme Chemistry, **2011**, 3.

⁸ F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456.

par l'utilisation de bases fortes encombrées comme le diisopropylamide de lithium (LDA) à basse température. Ces conditions dures favorisent la formation de l'énolate cinétique, le moins encombré, tandis qu'une base plus faible comme la triéthylamine permet de favoriser l'énolate thermodynamique.^{9,10}

L'alkylation des cétones, réaction d'apparence simple que l'on apprend dans les premières années universitaires, peut alors devenir un cauchemar à la paillassse (Schéma I.2). En effet, les problèmes de régiosélectivité, de polyalkylation, d'autocondensation et de tolérance des groupes fonctionnels doivent être résolus.¹¹

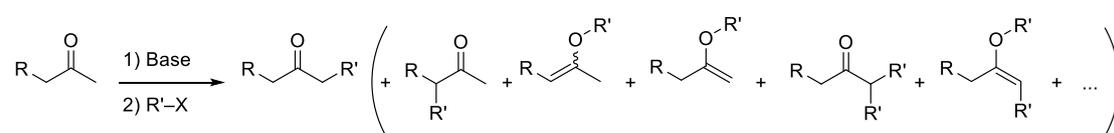


Schéma I.2 – Produits secondaires lors de l'alkylation de cétones

En outre, la substitution d'un halogénure implique l'attaque nucléophile sur un carbone tétraédrique d'où une grande sensibilité à la gêne stérique et une diminution de l'efficacité de la réaction pour les substrats secondaires ou tertiaires. L'addition de Michael sur les énones, quant à elle, diminue l'importance de la gêne stérique car le nucléophile approche un carbone trigonal plan avec un angle d'environ 105° qui maximise le recouvrement orbitalaire (Figure I.3) et appelé angle de Bürgi-Dunitz.¹² Cependant, l'oléfine nécessite d'être activée par un groupement électro-attracteur pour que cette réaction s'effectue.

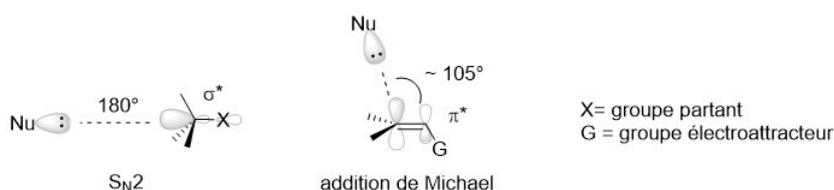


Figure I.3 – Comparaison des différents angles d'attaque de la S_N2 et de l'addition de Michael

⁹ (a) P. Wyatt, S. Warren, *Organic synthesis: strategy and control*. John Wiley & Sons, **2007**. (b) F. Zaragoza Dörwald, In *Side Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, **2005**, 143.

¹⁰ Il est également possible de contrôler la régiosélectivité de formation de l'énolate en utilisant des bases plus ou moins encombrées. Pour quelques exemples, voir par exemple : (a) J. A. Prieto, J. Suarez, G. L. Larson, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 253. (b) M. Gaudemar, M. Bellassoued, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2779.

¹¹ (a) D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624. (b) M. B. Smith, J. March, In *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**, 425. (c) B. M. Stoltz, N. B. Bennett, D. C. Duquette, A. F. G. Goldberg, Y. Liu, M. B. Loewinger, C. M. Reeves, In *Comprehensive Organic Synthesis II (Second Edition)*, (Eds. Knochel, Molander), Elsevier, Amsterdam, **2014**, *3*, 1.

¹² H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563.

Idéalement, il serait donc intéressant de pouvoir attaquer une oléfine non activée par un équivalent synthétique de l'énolate et ceci, de manière régiosélective (Schéma I.3).

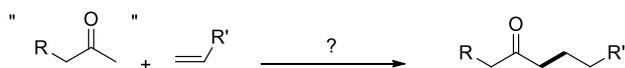


Schéma I.3 – Réaction "idéale" pour l'alkylation des cétones

Le cœur de cette thèse s'est attaché à résoudre certains problèmes liés à l'alkylation formelle de cétones. Il est en effet difficile d'alkyler directement l'acétone ou certains de ses dérivés de manière efficace et sélective. Nous proposons ici de nous appuyer sur la chimie radicalaire des xanthates qui utilise des conditions de réaction neutres et relativement douces pour surmonter ces différents problèmes.

2 Les radicaux libres en chimie organique¹³

Traditionnellement, la découverte des radicaux libres tels que nous les connaissons aujourd'hui est attribuée à Gomberg à la fin du XIX^{ème} siècle avec la description du radical triphénylméthyle.¹⁴ Cependant, la notion de radical existe depuis bien plus longtemps. Déjà mentionné en alchimie, le radical s'est dirigé peu à peu vers sa définition actuelle grâce à des grands scientifiques tels que Lavoisier¹⁵ ou Gay-Lussac.¹⁶

Cette introduction n'a pas pour ambition de faire une description exhaustive de la structure et la réactivité des radicaux en chimie organique. Nous nous attacherons essentiellement aux propriétés qui seront utiles pour appréhender et comprendre les mécanismes et les phénomènes décrits dans ce manuscrit.

2.1 Un radical, qu'est-ce que c'est ?

Bien loin de sa définition en alchimie, le radical ou radical libre désigne de nos jours une espèce possédant au moins un électron non apparié. Cette espèce est dite paramagnétique,

¹³ Pour des ouvrages généraux sur la chimie radicalaire, voir : (a) J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Les radicaux libres en chimie organique*. 1993. (b) S. Z. Zard, *Radical reactions in organic synthesis*. Oxford University Press, USA, 2003.

¹⁴ (a) M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* 1900, 22, 757. (b) M. Gomberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1900, 33, 3150.

¹⁵ A. L. Lavoisier, *Traité élémentaire de chimie*. Paris, Cuchet, 1789.

¹⁶ (a) L. J. Gay-Lussac, *Annales de chimie* 1815, 95, 136. (b) O. Lafont, *Revue d'histoire de la pharmacie* 2006, 352, 447.

c'est-à-dire que sous l'influence d'un champ magnétique extérieur, elle s'aligne par rapport au champ appliqué. Les diagrammes d'orbitales moléculaires permettent d'identifier ces espèces radicalaires, le remplissage étant donné par le principe de Pauli et la règle de Hund pour les orbitales moléculaires dégénérées.

Par exemple, l'oxyde nitrique NO est un radical libre, l'un de ses électrons n'étant pas apparié. La molécule de dioxygène O₂ est, quant à elle, un diradical dans sa forme la plus stable d'où la dénomination d'oxygène triplet (Figure I.4).

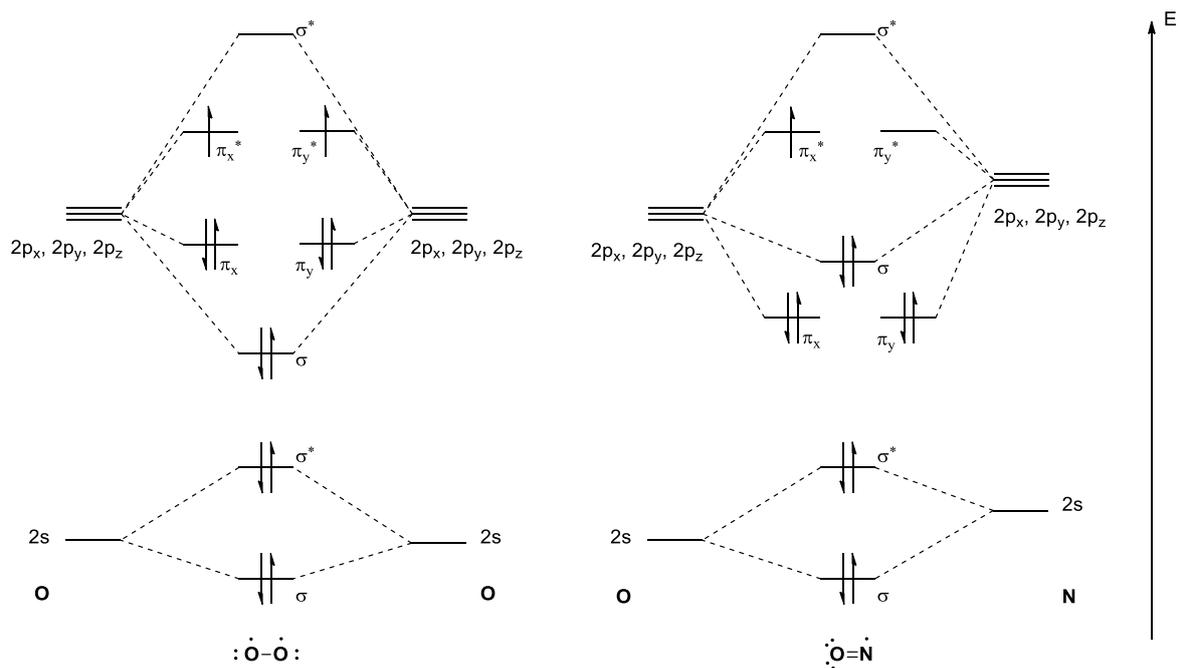


Figure I.4 – Diagrammes orbitales du dioxygène et du monoxyde d'azote montrant leur caractère radicalaire

Ces deux exemples montrent que, contrairement à une idée régulièrement véhiculée, les radicaux peuvent être des espèces persistantes et existent dans la nature.

2.2 Structure des radicaux carbonés

Ce travail de thèse étant essentiellement centré sur la formation et la réactivité de radicaux carbonés, nous nous intéresserons essentiellement à ces derniers dans la suite de l'étude et non aux radicaux centrés sur d'autres atomes (N, O, Sn, ...).

Les radicaux peuvent être de deux types, π ou σ selon la géométrie de l'orbitale dans laquelle se trouve l'électron célibataire. Si celui-ci se trouve dans une orbitale pure p, comme dans le cas des radicaux alkyles les plus simples tels le radical méthyle $\cdot\text{CH}_3$, on parle de

radical π . A l'inverse si l'orbitale possède un caractère s (s pur, sp, sp², ou sp³), on le désignera comme radical σ . En particulier, des substituants σ -attracteurs et π -donneurs tels que les atomes de fluor tendent à entraîner la pyramidalisation du radical, le radical trifluorométhyle $\cdot\text{CF}_3$ étant quasiment tétraédrique (Figure I.5).^{13b17}

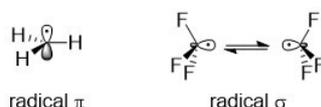


Figure I.5 – Structures des radicaux π et σ

Dans les deux cas, mais pour des raisons différentes, la stéréochimie du précurseur n'est pas conservée au niveau du centre radicalaire. En effet, les radicaux π sont de géométrie trigonal plan, type AX₃, tandis que les radicaux σ s'inversent rapidement.

Ces propriétés expliquent la difficulté de contrôler la stéréosélectivité en chimie radicalaire, bien que des stratégies aient été développées au cours des trente dernières années.¹⁸

2.3 Stabilité des radicaux

Il est difficile de parler de stabilité intrinsèque des radicaux libres. En effet, cette notion de stabilité est liée à l'environnement, à des conditions de réactions données et est régie par la vitesse d'apparition ou de disparition des radicaux.

Néanmoins, la stabilité relative des radicaux peut être étudiée, ainsi que l'influence des substituants sur cette stabilité. De plus, il est important de discriminer entre *stabilité thermodynamique* et *stabilité cinétique* de ces espèces.

La *stabilité thermodynamique* peut être reliée à l'enthalpie de réaction du clivage homolytique de la liaison R–H, l'enthalpie ΔH dépendant essentiellement de la stabilité du radical R \cdot (Figure I.6).^{13b,19}

¹⁷ W. R. Dolbier, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557.

¹⁸ Pour des revues sur les récents développements sur la stéréosélectivité des réactions radicalaires, voir : (a) G. Bar, A. F. Parsons, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 251. (b) J. Zimmerman, M. P. Sibi, In *Radicals in Synthesis I*, (Ed. Gansäuer), Springer, Berlin, Heidelberg, **2006**, 107. (c) Y.-H. Yang, M. P. Sibi, In *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**, 655.

¹⁹ G. Leroy, M. Sana, C. Wilante, R. M. Nemba, *J. Mol. Struct.* **1989**, *198*, 159.



Figure I.6 – Réaction de dissociation de la liaison R–H et enthalpie associée, correspondant à l'énergie de dissociation de la liaison

Pour éviter les erreurs liées à la détermination de l'énergie absolue de dissociation de liaison, l'énergie de stabilisation E_s a été définie par Benson. Celle-ci est calculée comme la différence entre la force de la liaison C–H du radical d'intérêt et celle de l'alkyle primaire, secondaire ou tertiaire correspondant.²⁰ Il s'agit en fait de l'enthalpie de la réaction isodesmique présentée ci-dessous (Schéma I.4),²¹ permettant essentiellement de limiter l'erreur relative dans les calculs théoriques.

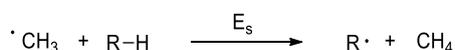


Schéma I.4 – Réaction isodesmique permettant de mesurer la stabilisation des radicaux R[•] primaires

Cependant, nous utiliserons ici en première approximation les énergies de dissociation expérimentales ou semi-empiriques données par Leroy et ses collaborateurs (Figure I.7).¹⁹

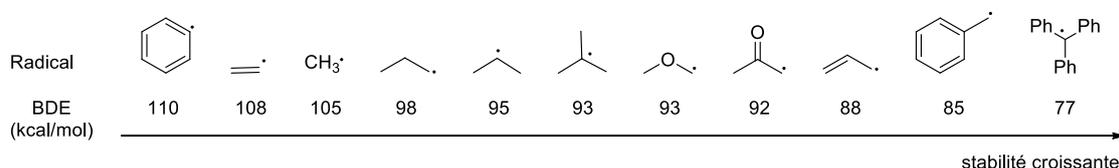


Figure I.7 – Stabilité thermodynamique relative des radicaux, calculée sur la base de l'énergie de dissociation de la liaison R–H

D'un point de vue purement qualitatif, on peut utiliser l'approximation des orbitales frontières pour expliquer un grand nombre de ces stabilisations.

La stabilité croissante $\cdot\text{CH}_3 < \cdot\text{Et} < \cdot i\text{Pr} < \cdot i\text{Bu}$ peut être expliquée par l'hyperconjugaison, c'est-à-dire, dans ce cas, l'interaction de la SOMO (de l'anglais Singly Occupied Molecular Orbital) de géométrie p avec les orbitales π et π^* des groupements alkyles, entraînant un abaissement de l'énergie globale du radical (Figure I.8).

Dans d'autres cas comme pour le radical phényle ou le radical vinyle, l'hybridation peut expliquer une différence de stabilité, les radicaux de type σ étant moins stables que les

²⁰ D. M. Golden, S. W. Benson, *Chem. Rev.* **1969**, 69, 125.

²¹ H. Zipse, In *Radicals in Synthesis I*, (Ed. Gansäuer), Springer, Berlin, Heidelberg, **2006**, 163.

radicaux de type π , la déstabilisation augmentant avec le caractère s. En effet, plus l'orbitale contenant l'électron célibataire est proche du noyau, plus l'énergie de dissociation de la liaison augmente.

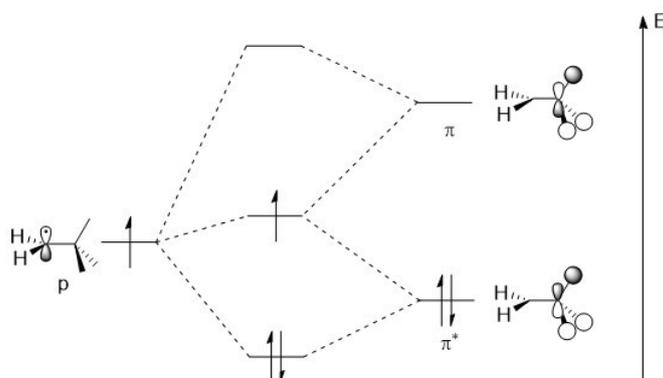


Figure I.8 – Influence de l'hyperconjugaison sur la stabilisation d'un radical alkyle

Enfin, les radicaux peuvent être stabilisés par des effets mésomères donneurs ou attracteurs comme dans le cas des conjugaisons avec un doublet libre, les conjugaisons allyliques ou benzyliques. Ces radicaux sont la plupart du temps les plus stables, le radical trityle de Gomberg $\text{Ph}_3\text{C}^\bullet$, par exemple, étant fortement stabilisé par les effets mésomères des trois groupements phényles. C'est le cas également d'un radical en position α d'une cétone, stabilisé par l'effet mésomère attracteur du groupement carbonyle.

Cette propriété peut être expliquée d'un point de vue orbitalaire. La SOMO peut interagir à la fois avec une orbitale pleine de type HOMO (de l'anglais Highest Occupied Molecular Orbital), et former une interaction stabilisante à trois électrons, ou avec une orbitale vide de type LUMO (de l'anglais Lowest Unoccupied Molecular Orbital) et former également une interaction stabilisante mais cette fois-ci à un électron. L'énergie globale est donc abaissée (Figure I.9). Ceci montre qu'un radical peut être stabilisé à la fois par des groupements attracteurs et donneurs.

Si le radical est stabilisé à la fois par un groupement donneur et par un groupement attracteur, on assiste généralement à une synergie dans la stabilisation, celle-ci étant supérieure à la somme stricte de la stabilisation apportée par chacun des substituants. Dans ce

cas, on parle d'effet capto-datif,²² même si il a été démontré que cet effet n'est pas toujours présent.²³

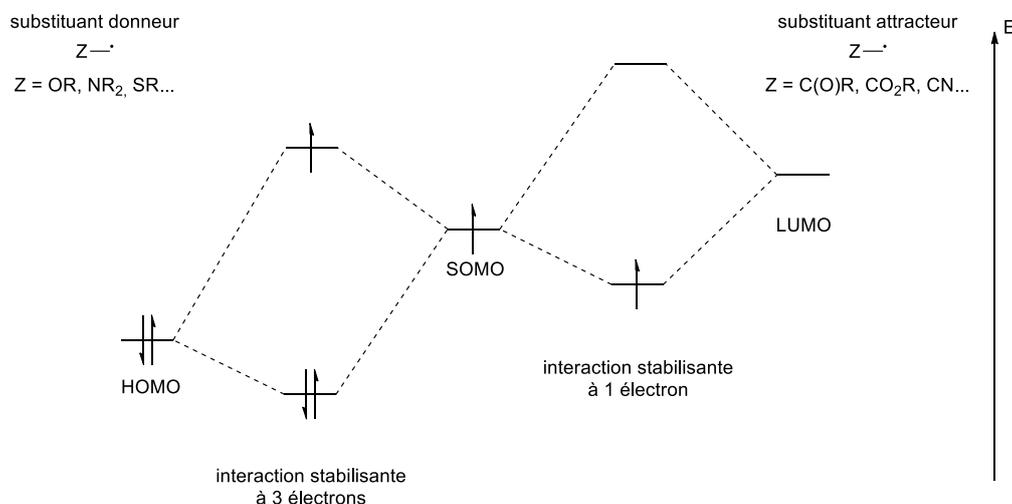


Figure I.9 – Interactions stabilisantes de la SOMO avec les orbitales des substituants

Pourtant, certains radicaux sont beaucoup plus stables que ce qui pourrait être attendu si l'on considère uniquement cette première approximation thermodynamique, car ils réagissent moins vite. On parle alors de *stabilité cinétique*, influencée essentiellement par l'encombrement stérique. Ceci peut alors expliquer la plus grande persistance du radical 2,4,6-*t*-butylphényle (**I.5**) (temps de demi-vie de 0,1 s) par rapport au radical phényle, malgré une énergie de liaison similaire (Figure I.10).

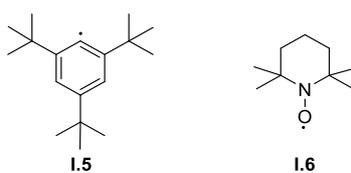


Figure I.10 – Un exemple de radical persistant, le 2,4,6-*t*-butylphényle (**I.5**) et un exemple de radical stable, le TEMPO (**I.6**)

La stabilité des radicaux est étroitement liée à leurs réactivités. Elle permet également de les classer en trois catégories :

- les radicaux fugaces ou réactifs qui réagissent entre eux de manière très rapide;

²² H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Merenyi, L. Stella, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148.

²³ F. M. Welle, H.-D. Beckhaus, C. Rüchardt, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 552.

- les radicaux persistants²⁴ dont la stabilité cinétique est essentiellement due à l'encombrement stérique, comme le radical 2,4,6-*t*-butylphényle (**I.5**) ;
- les radicaux stables et persistants comme le TEMPO (**I.6**)²⁵ qui peuvent être conservés plusieurs mois voire des années sans aucune précaution particulière.

2.4 Réactivité et polarité des radicaux

Lors de réactions radicalaires, d'autres facteurs intrinsèques des radicaux doivent être pris en compte. En effet, un radical possède un caractère ambident, pouvant à la fois accepter et donner un électron. Cependant un radical donné aura tendance à réagir plus favorablement d'une manière ou de l'autre. On parle alors de radical à caractère électrophile ou nucléophile respectivement (Figure I.11).²⁶

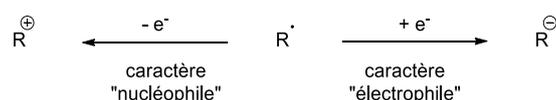


Figure I.11 – Caractère ambident des radicaux

Cette propriété, désignée par le terme de « polarité », aura une conséquence sur la réactivité.²⁷ Par exemple, lors des additions sur des oléfines, un radical à caractère nucléophile aura tendance à réagir plus facilement avec une oléfine pauvre en électrons, et inversement, un radical à caractère électrophile réagira plus rapidement avec une oléfine riche.

L'approximation des orbitales frontières permet de mieux comprendre ce phénomène. L'interaction la plus favorable entre les orbitales est celle qui permet un recouvrement maximal, donc celle où les niveaux d'énergie entre la SOMO et l'orbitale frontière de l'oléfine (HOMO ou LUMO) sont les plus proches.

Comme décrit précédemment (Figure I.9), les substituants ont une influence sur le niveau d'énergie de la SOMO, celle-ci interagira donc avec la HOMO ou la LUMO de l'autre

²⁴ D. Griller, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 13.

²⁵ (a) O. L. K. Lebelev, S. N., *Zhur. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 1631. Courte revue : (b) S. Barriga, *Synlett* **2001**, *2001*, 563.

²⁶ Pour une classification de radicaux courants suivant leur polarité, voir : F. De Vleeschouwer, V. Van Speybroeck, M. Waroquier, P. Geerlings, F. De Proft, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2721.

²⁷ (a) C. Walling, *Free radicals in solution*. John Wiley & Sons, Inc., New-York, **1957**. (b) B. Giese, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753.

partenaire suivant si le radical est plutôt riche en électrons (SOMO haute en énergie) ou pauvre (SOMO basse en énergie) (Figure I.12).

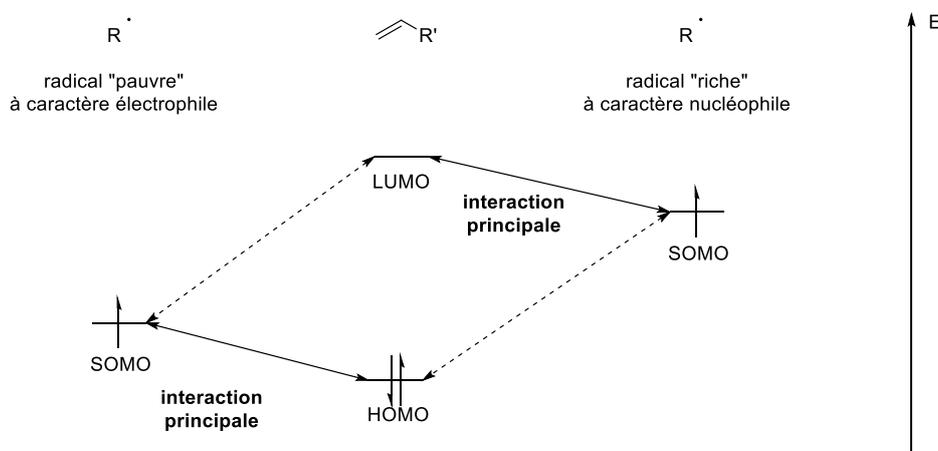


Figure I.12 – Réactivité des radicaux à caractère électrophile ou nucléophile vis-à-vis d'une oléfine – Interactions des orbitales frontières

De même, un même radical pourra avoir un caractère plutôt électrophile ou plutôt nucléophile suivant l'oléfine partenaire. Si l'oléfine est plutôt riche en électrons, c'est-à-dire que la HOMO est assez haute en énergie, l'interaction principale correspond à l'interaction SOMO–HOMO et le radical a donc un caractère électrophile. *A contrario*, si l'oléfine est plutôt pauvre en électrons, l'interaction principale correspond à l'interaction SOMO–LUMO et ce même radical aura alors un caractère nucléophile dans cette réaction (Figure I.13).

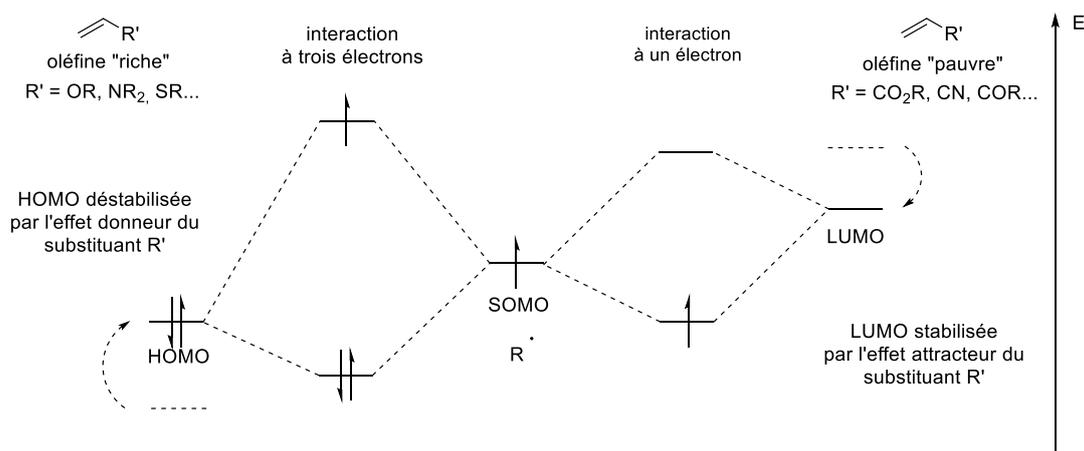


Figure I.13 – Réactivité d'un radical vis-à-vis d'oléfines riches ou pauvres en électrons – Interactions des orbitales frontières

Le radical en position α par rapport à une cétone est, quant à lui, stabilisé par un groupement électroattracteur. Il s'agit donc d'un radical à caractère électrophile qui réagira plus vite avec des oléfines riches en électrons dans les réactions d'addition, comme nous le verrons dans la deuxième partie de ce manuscrit.

3 Les réactions radicalaires

3.1 Préhistorie de la réaction radicalaire

Bien que Gomberg soit largement reconnu comme le découvreur des radicaux libres, il a fallu attendre encore quelques décennies pour que la présence de réactions radicalaires en solution soit admise par la communauté scientifique. Kharasch lui-même a d'abord cherché à expliquer par la chimie ionique la sélectivité anti-Markovnikov observée lors de la réaction de HBr sur des oléfines (Schéma I.5).²⁸

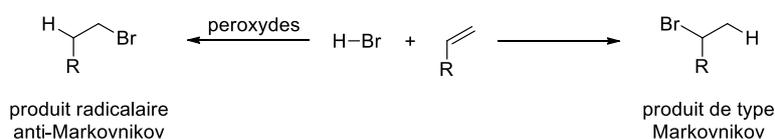


Schéma I.5 – Sélectivités inversées dans la réaction d'hydrobromation, en présence ou non d'initiateurs radicalaires – Observations de Kharasch et Mayo

Peu à peu, bien que limitée au départ à des composés simples,²⁹ la chimie radicalaire s'est imposée comme un domaine à part entière, avec des découvertes comme l'influence des peroxydes et de l'oxygène triplet dans la réaction d'hydrobromation des alcènes par Kharasch et Mayo. Le mécanisme proposé peu de temps après est devenu par la suite une des pierres angulaires de la chimie radicalaire moderne pour la synthèse organique.³⁰

3.2 Le mécanisme radicalaire en chaîne³¹

Nombre de processus radicalaires obéissent au mécanisme de réaction en chaîne, bien qu'il ne s'agisse pas du seul mécanisme décrit à ce jour. Ce mécanisme se divise en trois parties, l'étape d'initiation, les étapes de propagation et l'étape de terminaison. Nous considérerons ici l'exemple du mécanisme d'addition d'un radical sur un alcène, qui correspond à une généralisation de la chimie de Kharasch et qui sera appliqué ultérieurement dans ce manuscrit (Schéma I.6).

²⁸ (a) F. R. Mayo, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 97. (b) M. S. Kharasch, F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2468.

²⁹ D. H. Hey, W. A. Waters, *Chem. Rev.* **1937**, *21*, 169.

³⁰ M. S. Kharasch, H. Engelmann, F. R. Mayo, *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 288.

³¹ C. Walling, E. S. Huyser, In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., New-York, **1963**, *13*, 91.

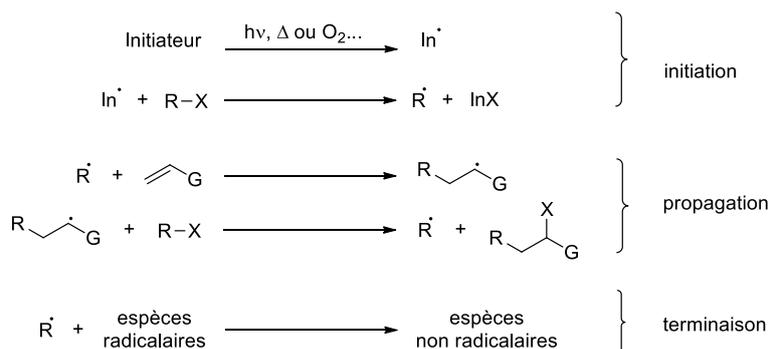
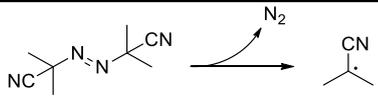
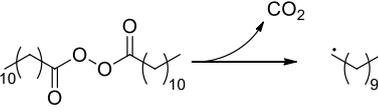
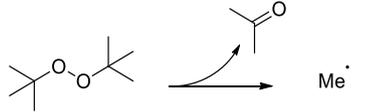
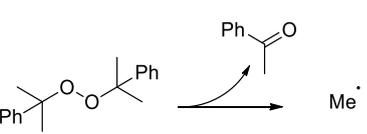


Schéma I.6 – Mécanisme en chaîne de l'addition d'un radical sur un alcène

L'étape d'initiation ou amorçage correspond à la formation d'une première espèce radicalaire à partir d'espèces non radicalaires par thermolyse, photolyse ou initiation chimique.

Les amorceurs les plus couramment utilisés sont des composés thermosensibles, comme les peroxydes. Le choix de l'initiateur se fera en prenant en compte son temps de demi-vie à la température de réaction souhaitée et la nature du radical engendré. Typiquement, les peroxydes subissent ainsi une rupture homolytique de la liaison O–O, puis par fragmentation, forment des radicaux secondaires, primaires ou phényles hauts en énergie qui réagissent rapidement avec les espèces radicophiles présentes dans le milieu.

Tableau I.1 – Exemples d'initiateurs radicalaires mentionnés dans ce manuscrit^{31,32}

Nom (abréviation)	Temps de demi-vie ($t_{1/2}$)	Mécanisme de décomposition
Azobisisobutyronitrile (AIBN)	1 h à 82 °C	
Peroxyde de dilauroyle (DLP)	1 h à 79 °C	
Peroxyde de di-tert-butyle (DTBP)	1 h à 141 °C	
Peroxyde de dicumyle (DCP)	1 h à 132 °C	

³² (a) C. Walling, *Free radicals in solution*. John Wiley & Sons, Inc., New-York, 1957. (b) www.akzonobel-polymerchemicals.com C. Walling, E. S. Huyser, In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., New-York, 1963, 13, 91. (consulté le 19/07/2016)

D'autres initiateurs permettent de s'affranchir de la contrainte thermique, en particulier dans le cas de réactions avec des substrats thermosensibles. Par exemple, le triéthylborane réagit avec l'oxygène par un mécanisme d'auto-oxydation à température ambiante ou même en-deçà (par exemple, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), pour former des radicaux éthyloxy Et^{\bullet} , hauts en énergie qui peuvent ensuite amorcer la réaction (Schéma I.7).^{33[128][128][127][127][127][127][126]}

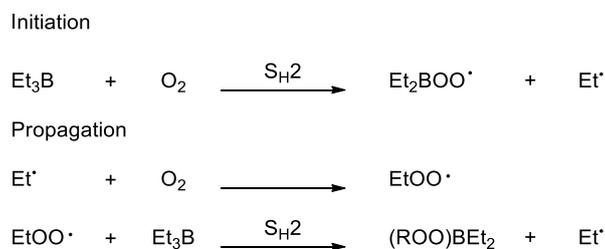


Schéma I.7 – Mécanisme d'auto-oxydation du triéthylborane à l'oxygène - Formation de radicaux éthyloxy³⁴

De nos jours, d'autres méthodes d'amorçage reviennent à la mode, en particulier la catalyse dite « photo-redox ». Dans un certain nombre de réactions, la catalyse peut en effet s'apparenter à une catalyse de l'initiation ou « initiation intelligente », si la propagation de la réaction en chaîne est suffisamment efficace.³⁵

Le bilan des étapes de propagation correspond au bilan de la réaction et à la formation des produits d'intérêt. On parle de réaction en chaîne car chaque étape de propagation génère le radical qui réagira dans l'étape suivante. Il peut exister deux ou plus d'étapes de propagation, la dernière reformant le radical de la première étape. Ce type de réaction peut également être décrit par un cycle comme en catalyse, bien que cette notation soit peu usitée par les chimistes radicalistes.

Lors des étapes de propagation, une ou plusieurs réactions élémentaires radicalaires peuvent avoir lieu. Les applications de la chimie radicalaire sont très variées mais les réactions peuvent être classées en quatre grandes catégories : les réactions de substitution homolytique bimoléculaire,³⁶ les réactions de transfert de groupe, les réactions d'addition inter- ou intramoléculaire et les réactions de fragmentation (Figure I.14).³⁷

³³ Pour une revue, lire : C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415. Première initiation d'une réaction radicalaire par BEt_3 : K. Nozaki, K. Oshima, K. Uchimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2547.

³⁴ Pour une étude récente sur l'initiation avec le triéthylborane, voir : D. P. Curran, T. R. McFadden, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7741.

³⁵ A. Studer, D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 58.

³⁶ S. Fukuzumi, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2654.

³⁷ J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Les radicaux libres en chimie organique.* **1993**.

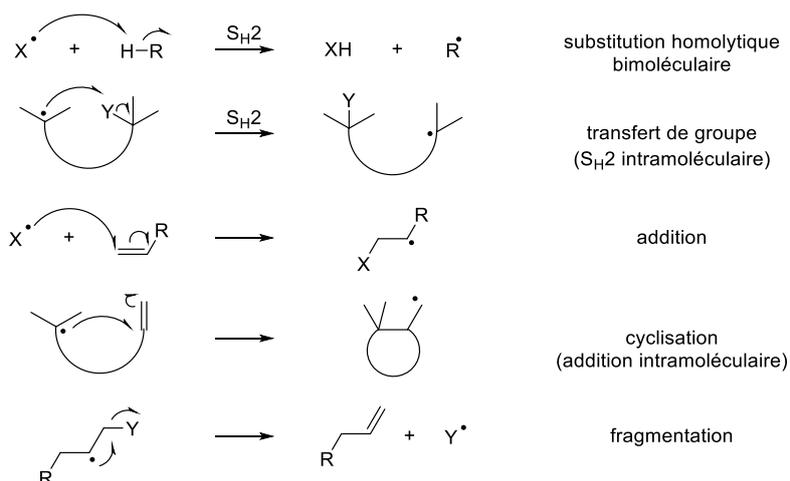


Figure I.14 – Réactions élémentaires les plus importantes en chimie radicalaire

Théoriquement, si la chaîne est suffisamment efficace, seule une très faible proportion d'amorceur est requise pour démarrer la réaction et celle-ci s'auto-entretient. Pour désigner ce phénomène, les chimistes parlent de longueur de chaîne. Plus celle-ci est longue, plus la réaction est considérée comme efficace.

Malheureusement, de nombreux facteurs interviennent et provoquent des arrêts dans la chaîne. Les réactions qui en résultent sont appelées étapes de terminaison. Elles peuvent être de plusieurs types suivant les radicaux mis en présence : réactions de combinaison, de dismutation ou d'oxydoréduction (dites « redox ») (Schéma I.8). Toutes ces étapes ont en commun de produire des espèces non radicalaires à partir d'espèces radicalaires.

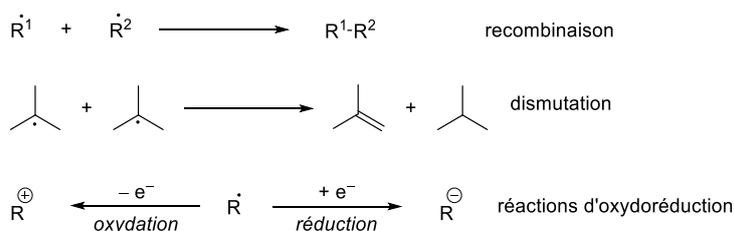


Schéma I.8 – Les différentes réactions de terminaison (recombinaison, dismutation, réactions d'oxydoréduction)

Pour que la réaction soit efficace, il convient donc de limiter ces étapes de terminaison. Pour cela, il est utile de remarquer que celles-ci sont généralement provoquées par le fait que, contrairement à deux anions ou deux cations en chimie ionique, deux radicaux peuvent réagir entre eux. Il est donc important de limiter leur concentration dans le milieu réactionnel.

Pour cela, la compréhension de la réactivité des radicaux, comme la polarité ou la gêne stérique décrits précédemment, mais aussi une connaissance accrue des cinétiques mises en jeu sont de première importance.

3.3 Les cinétiques en chimie radicalaire^{13b}

L'échelle de temps de la chimie radicalaire est très différente de celle de la chimie ionique (Figure I.15) et c'est une des raisons pour lesquelles elle a souvent été considérée comme incontrôlable et réservée à la polymérisation.³⁸

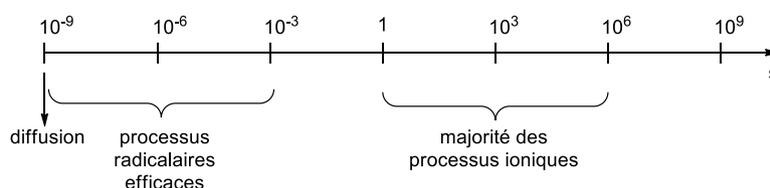


Figure I.15 – Echelle de temps des réactions chimiques

En effet, deux radicaux, sauf s'il s'agit de radicaux dits persistants (voir § 2.3), réagissent entre eux très rapidement, à une vitesse proche de la vitesse de diffusion ($k_{\text{diff}} \sim 10^9 - 10^{10} \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$) et l'énergie d'activation de ces réactions est faible (de l'ordre de 1 à 2 kcal.mol⁻¹). Il s'agit donc de limiter au maximum les rencontres entre deux espèces radicalaires.

Pour mieux appréhender les réactivités des radicaux, les constantes de vitesse de nombre de réactions radicalaires ont été mesurées et attentivement étudiées, en particulier dans le cas de la chimie de l'étain.³⁹ Notées k , elles s'expriment en mol⁻¹.L.s⁻¹ pour les réactions bimoléculaires et en s⁻¹ pour les réactions unimoléculaires. Cette constante est donnée par la loi d'Arrhenius rappelée ci-dessous (Équation I.1), et dépend de l'énergie d'activation E_a de la réaction ainsi que de la température T .

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}$$

Équation I.1 – Loi d'Arrhenius – A , appelé facteur préexponentiel, est un facteur empirique tenant compte de la fréquence des collisions et des effets stériques, il est exprimé dans la même unité que k ; E_a est l'énergie d'activation de la réaction exprimée en J.mol⁻¹; $R = 8.31 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ est la constante des gaz parfaits et T la température en Kelvin

La constante k est aussi mesurée par des méthodes physiques ou par cinétique comparative avec d'autres réactions radicalaires dont les vitesses sont déjà connues. Par exemple, les cyclisations 5-*exo-trig* relativement rapides et dont une partie des cinétiques sont

³⁸ R. W. Binkley, E. R. Binkley, In *Radical Reactions of Carbohydrates*, 2013, I, 1.

³⁹ C. Walling, *Tetrahedron* 1985, 41, 3887.

connues sont utilisées comme horloges radicalaires pour déterminer les vitesses d'autres réactions élémentaires.⁴⁰

Pour favoriser une réaction par rapport à une autre, on peut donc jouer sur la température, mais pas uniquement. En effet, il est également intéressant de noter que les réactions bimoléculaires, dont les vitesses sont exprimées en $\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$, dépendent de la concentration, ce qui n'est pas le cas des réactions unimoléculaires. Ainsi, plus la concentration sera faible, plus les réactions entre deux radicaux seront limitées. Les réactions de terminaison dont les vitesses sont de l'ordre de celle de la diffusion peuvent donc être tout de même limitées dans ce cas, et les réactions de propagation, dont les vitesses sont de l'ordre de 10^4 à 10^8 s^{-1} , favorisées.

Pour ce faire, des techniques ont été développées, comme l'utilisation de pousse-seringues pour additionner lentement les réactifs ou celle de « réservoirs » de radicaux comme nous le verrons plus tard dans ce chapitre.

3.4 La chimie des hydrures d'étain : un cas d'école⁴¹

La chimie radicalaire des hydrures d'étain est apparue à la fin des années 50.⁴² Le mécanisme d'addition sur des oléfines ou de réduction des halogénures a été largement étudié et il est admis qu'il s'agit d'une réaction radicalaire en chaîne.⁴³ Ses différentes applications donnent un très bon aperçu de ce qui peut être fait avec la chimie radicalaire.

Les hydrures de tributylétain ont été utilisés, par exemple, pour la réduction de dérivés halogénés (Schéma I.9)⁴⁴ ou d'autres fonctions comme les isonitriles⁴⁵ ou les composés nitro.⁴⁶

⁴⁰ M. Newcomb, In *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, (Eds. Chatgililoglu, Studer), John Wiley & Sons, Ltd, **2012**, 5.

⁴¹ Sélection d'ouvrages généraux sur la chimie de l'étain : (a) M. Pereyre, J.-P. Quintard, A. Rahm, *Tin in organic synthesis*. Butterworth & Co., **1987**. (b) K. Tchabanenko, *Science of Synthesis Knowledge Updates*. Thieme Chemistry, **2013**, 1. (c) A. G. Davies, *Organotin chemistry*. John Wiley & Sons, **2006**.

⁴² G. J. M. v. d. Kerk, J. G. Noltes, J. G. A. Luijten, *J. Appl. Chem.* **1957**, 7, 356.

⁴³ (a) H. G. Kuivila, L. W. Menapace, C. R. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3584. (b) W. P. Neumann, R. Sommer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 675, 10. (c) H. G. Kuivila, *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 299.

⁴⁴ F. A. Khan, B. Prabhudas, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9289.

⁴⁵ T. Saegusa, S. Kobayashi, Y. Ito, N. Yasuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4182.

⁴⁶ D. D. Tanner, E. V. Blackburn, G. E. Diaz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1557.

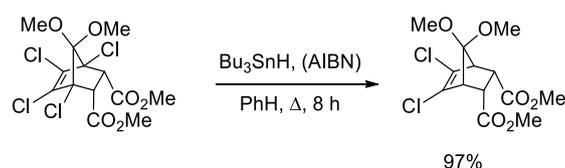


Schéma I.9 – Réduction sélective des atomes de chlore en tête de pont par l'hydruure de tributylétain

L'une des applications principales des hydruures de tributylétain a consisté en la formation de cycles à 5 chaînons, particulièrement impressionnante dans la synthèse de l'hirsutène (**I.7**) réalisée par Curran (Schéma I.10), où les trois cycles sont assemblés en une seule étape radicalaire.⁴⁷ Après la création du radical carboné, une cyclisation *5-exo-trig*, favorisée cinétiquement et stériquement par rapport à la cyclisation *6-endo-trig* ($k \sim 10^3 \text{ s}^{-1}$), a lieu et est suivie d'une cyclisation *5-exo-dig* pour donner l'hirsutène par arrachement d'un hydrogène à l'hydruure de tributylétain.

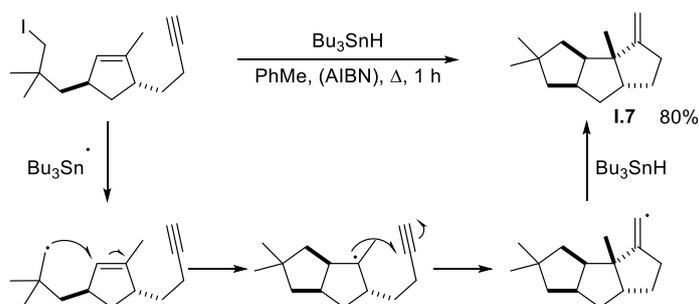


Schéma I.10 – Synthèse de l'hirsutène (**I.7**) par une réaction radicalaire en cascade

Une autre réaction, qui nous intéressera tout particulièrement dans ce manuscrit, est celle de la désoxygénation des alcools décrite par Barton et McCombie en 1975. Des alcools secondaires sont transformés en thiobenzoates ou en *S*-méthyle dithiocarbonates, plus communément appelés xanthates, qui fragmentent en présence d'hydruure de tributylétain pour donner les hydrocarbures correspondants. Cette réaction a été largement utilisée et peut être, par exemple, appliquée à des structures complexes comme l'ergostérol (**I.8**) pour donner le stéroïde **I.9** (Schéma I.11).⁴⁸

⁴⁷ D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448.

⁴⁸ D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.

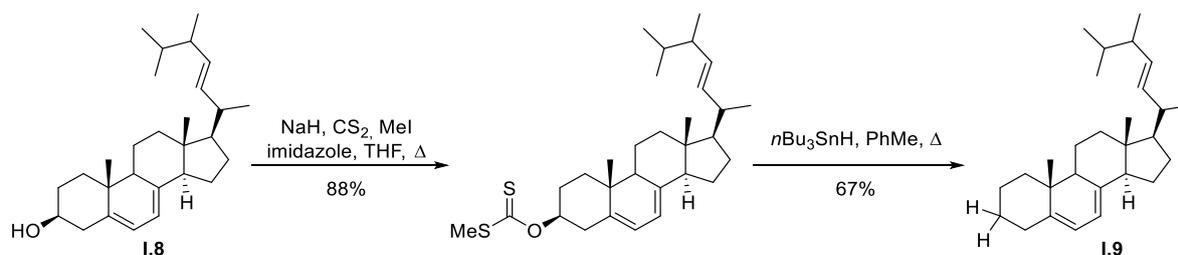


Schéma I.11 – Réduction de l'ergostérol (**I.8**) en stéroïde **I.9** par la désoxygénation de Barton-McCombie

La puissance de cette réaction réside dans le fait que la compatibilité avec d'autres groupes polaires est très importante. Elle a été largement utilisée en synthèse totale et dans le domaine des sucres. De nombreuses évolutions ont depuis été réalisées. En particulier, le remplacement de l'étain par d'autres donneurs d'hydrogène a été étudié. L'acide hypophosphoreux, par exemple, a été alors considéré comme un candidat de choix à cause de son prix peu élevé et de sa faible toxicité.⁴⁹

La chimie de l'étain a été largement utilisée, voire surutilisée, jusque dans les années 90. Un ralentissement de ces développements a ensuite été observé à cause de la toxicité des dérivés organiques de l'étain et des difficultés sérieuses pour purifier les produits, ce qui a encouragé le développement de nombreuses alternatives.⁵⁰ Son importance a cependant été telle que la chimie radicalaire est devenue synonyme ou presque de chimie de l'étain, et qu'elle a eu de nombreuses difficultés pour émerger de cette hégémonie, parfois même désignée comme la « tyrannie de l'étain ».⁵¹

Dans ce contexte, on assiste depuis quelques années à une « renaissance » de la chimie radicalaire,⁵² avec des domaines aussi variés que la catalyse photoredox,⁵³ les fluorations et trifluorométhylations radicalaires⁵⁴ ou la synthèse de produits naturels.⁵⁵ Toutes ces nouvelles méthodes sont pourtant régies par les mêmes principes généraux édictés grâce à l'étude intensive de la chimie de l'étain, les méthodes étudiées dans ce manuscrit n'échappant pas à la règle.

⁴⁹ D. H. R. Barton, D. Ok Jang, J. C. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5709.

⁵⁰ Ouvrage sur les développements de la chimie radicalaire au cours des années 90 : P. Renaud, M. P. Sibi, *Radicals in Organic Synthesis*. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2001**.

⁵¹ P. A. Baguley, J. C. Walton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3072.

⁵² (a) C. R. J. Stephenson, A. Studer, D. P. Curran, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2778. (b) R. A. Shenvi, *Synlett* **2016**, 27, 678. (c) M. Yan, J. C. Lo, J. T. Edwards, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, Article ASAP. doi: 10.1021/jacs.6b08856.

⁵³ C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322.

⁵⁴ A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8950.

⁵⁵ Z. G. Brill, H. K. Grover, T. J. Maimone, *Science* **2016**, 352, 1078.

4 La chimie radicalaire par transfert de xanthate

La chimie appliquée au cours de cette thèse s'inscrit dans la continuité de la désoxygénation de Barton-McCombie. Partie d'une observation réalisée lors d'une controverse sur le mécanisme avancé par Beckwith et Barker,⁵⁶ la chimie radicalaire par transfert du groupe xanthate continue à démontrer aujourd'hui sa puissance et son immense domaine d'application pour créer des liaisons carbone-carbone.⁵⁷

4.1 Le hasard fait bien les choses

La question mécanistique qui divisait était celle de l'attaque du radical tributylétain sur la fonction xanthate (Figure I.16). Tandis que Barton avait décrit cette attaque par la voie a, c'est-à-dire l'addition sur le thiocarbonyle suivie d'une fragmentation, Beckwith suggéra l'attaque par la voie b, c'est-à-dire sur le thiolate, par un mécanisme de substitution homolytique bimoléculaire (S_H2).

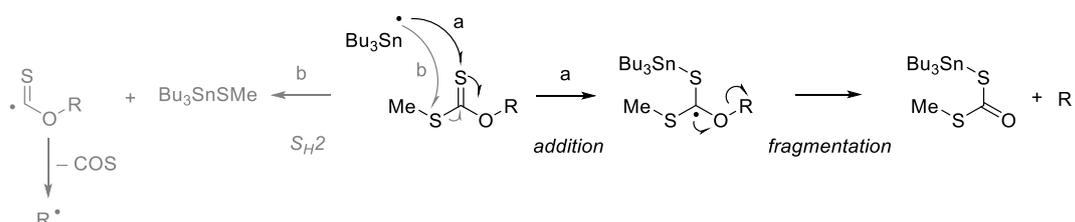


Figure I.16 – Attaque du radical de tributylétain sur la fonction xanthate selon le mécanisme de Barton – McCombie (voie a) ou le mécanisme de Beckwith (voie b)

Pour démontrer l'absence de substitution sur le soufre « thiol », l'équipe de Barton a étudié la réaction de compétition entre les dérivés *S*-méthyle **I.10** et *S*-isopropyle **I.11** dithiocarbonates du cholestanol.⁵⁸ L'idée était qu'une S_H2 sur le soufre « thiol » serait sensible à la gêne stérique, contrairement à l'addition sur le soufre « thiono ». Si le

⁵⁶ P. J. Barker, A. L. J. Beckwith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 683.

⁵⁷ Sélection de revues sur la chimie des xanthates : (a) S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672. (b) B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **1999**, *153*, 137. (c) B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, In *Radicals in Synthesis II*, (Ed. Gansäuer), Springer, Berlin, Heidelberg, **2006**, 201. (d) B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 519. (e) S. Z. Zard, In *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**, 1. (f) B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 557. (g) B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Synlett* **2016**, *27*, 680.

⁵⁸ D. H. R. Barton, D. Crich, A. Lobberding, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 646.

mécanisme proposé par Beckwith était bien celui mis en jeu lors de la réaction, le dérivé méthyle **I.10** devrait réagir plus vite que le dérivé isopropylique **I.11**.

Etonnamment, seul le dérivé isopropylique **I.11** a réagi, ceci plaidant en faveur du mécanisme de Barton – McCombie. Mais, plus curieusement, le produit obtenu ne fut pas le cholestane mais le dérivé stannylé **I.12** et du propane (Schéma I.12).⁵⁹

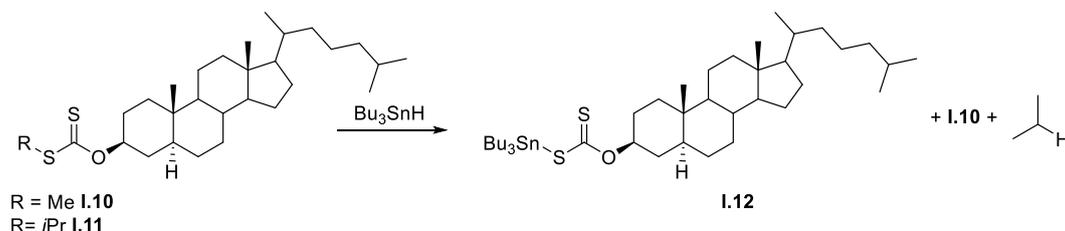


Schéma I.12 – Réaction de compétition entre les xanthates de *S*-méthyle **I.10** et *S*-isopropyle **I.11**

Cette expérience a mis en évidence la réversibilité du processus d'addition du radical stannylé sur le xanthate, ainsi que le fait que la rupture de la liaison C–S est plus favorable que celle de la liaison C–O d'un point de vue cinétique. Cette découverte a mené à la transposition de la réaction de Barton-McCombie sur le côté « thiol » du xanthate et à la chimie développée aujourd'hui au laboratoire : la chimie radicalaire par transfert de xanthate.

4.2 Mécanisme dégénéré et considérations générales

L'addition radicalaire par transfert de xanthate sur une oléfine est développée depuis une trentaine d'années au laboratoire. Dans la suite de ce manuscrit, le xanthate de *O*-éthyle sera utilisé pour plus de clarté. En effet, le sel de xanthate correspondant étant industriel et bon marché (\$1300 – 1800/tonne),⁶⁰ c'est celui qui est le plus utilisé dans ce type de réactions.

Depuis la première observation, les subtilités du mécanisme ont peu à peu été découvertes. Le bilan global de la réaction est décrit ci-dessous (Schéma I.13). On peut tout d'abord remarquer que tous les atomes des substrats se retrouvent dans le produit final, ce qui correspond à une économie atomique de 100% comme définie par Trost.⁶¹ En outre, en plus de la liaison C–C désirée, une liaison C–S est également créée au cours de ce processus. Le produit est en effet également un xanthate qui donne accès à la chimie très riche du soufre.

⁵⁹ D. H. R. Barton, D. Crich, A. Löbberding, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329.

⁶⁰ www.alibaba.com (consulté le 19/07/2016)

⁶¹ B. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.

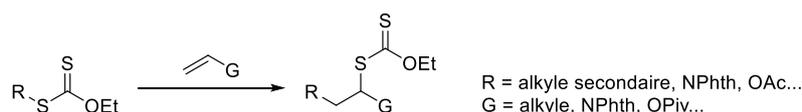


Schéma I.13 – Schéma général de la réaction radicalaire par transfert de xanthate sur une oléfine

Le mécanisme radicalaire de cette réaction met en jeu des équilibres qui peuvent être séparés en deux grandes parties : le mécanisme en chaîne, correspondant formellement au mécanisme du processus de Kharasch et une partie correspondant à la présence d'un « réservoir » de radicaux qui repose sur la réversibilité de l'addition d'un radical sur le dithiocarbonate précédemment décrite (Schéma I.14).

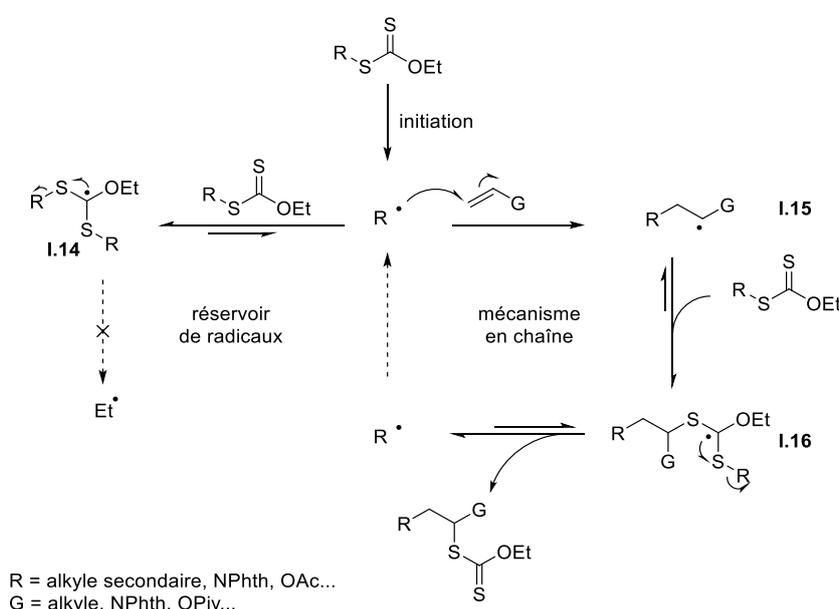


Schéma I.14 – Mécanisme général de l'addition radicalaire des xanthates sur une oléfine

Une première étape d'initiation chimique ou photochimique génère le radical R•. Dans la plupart des expériences réalisées au laboratoire, l'initiation se fait par ajout d'un peroxyde, le peroxyde de dilauroyle (DLP), très bon marché (environ \$150/kg),⁶² qui fournit un radical primaire C₁₁H₂₃• s'additionnant sur le xanthate de départ. Le radical R• est alors formé par fragmentation du radical tertiaire adduit **I.13** (Schéma I.15).

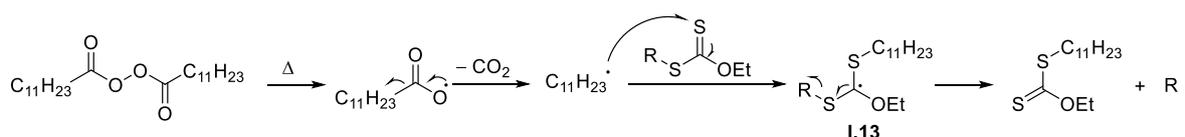


Schéma I.15 – Initiation de la réaction radicalaire avec le DLP

⁶² www.molbase.com (consulté le 19/07/2016). Prix de référence, le prix étant nettement moins élevé à la tonne.

Une fois formé, le radical R^\bullet peut réagir suivant deux voies :

- soit par addition sur une autre molécule de xanthate, le thiocarbonyle étant particulièrement radicophile pour former le radical **I.14**;
- soit par addition sur l'oléfine selon le mécanisme de Kharasch pour donner le radical **I.15**.

En réalité, la réaction sur le thiocarbonyle est favorisée et cette réaction est celle qui se fait le plus vite. Le radical R^\bullet , à peine formé, réagit donc immédiatement pour former le radical tertiaire **I.14**. Celui-ci est la clé de l'efficacité de la réaction.

En effet, le radical **I.14**, tertiaire et stabilisé par trois hétéroatomes, est généralement beaucoup plus stable que R^\bullet (voir § 2.3). De plus, à cause de l'encombrement stérique, il ne peut pas dimériser facilement et l'absence d'atomes d'hydrogène idéalement positionnés fait que le radical ne peut pas dismuter comme le font habituellement les radicaux tertiaires. Ce radical ne réagit donc que relativement lentement avec les autres radicaux. Cependant, s'il acquiert suffisamment d'énergie, lors de chocs par exemple, il peut fragmenter par β -scission. Le radical Et^\bullet étant trop haut en énergie et la liaison C–O solide, la fragmentation se fera uniquement du côté du soufre pour redonner le radical R^\bullet et le xanthate de départ. Cette étape est donc dégénérée.

Le radical **I.14** agit donc comme un « réservoir » de radicaux, délivrant peu à peu le radical R^\bullet et régulant ainsi la concentration de ce dernier. En première approximation, la vitesse de relargage du radical dépend alors uniquement de sa stabilité thermodynamique. Cette technologie permet de limiter les réactions parasites de terminaison fortement dépendantes de la concentration comme la dimérisation des radicaux R^\bullet (voir § 3.2).

La réaction d'addition sur l'oléfine, bien que moins rapide, est alors favorisée par rapport aux réactions entre deux radicaux, car ceux-ci sont présents en très faible concentration. Quand elle a lieu, le radical adduit **I.15** va lui aussi réagir rapidement avec un dithiocarbonate. A nouveau, le radical semi-persistant formé **I.16** ne peut évoluer que par fragmentation. Il fournit alors le produit adduit désiré et le radical R^\bullet , qui entre à nouveau dans le mécanisme en chaîne. Il est ici important de noter que la fragmentation dans la bonne direction n'est favorisée que si le radical de départ R^\bullet est plus stable que le radical adduit **I.15**, ce qui prévient également l'oligomérisation.

Cette dernière contrainte restreint quelque peu le domaine d'application mais nous verrons au chapitre III qu'une différence de quelques kilocalories par mole est suffisante pour déplacer l'équilibre dans le sens voulu. En effet, une simple différence de 2 kcal/mol entre deux radicaux résultera en un facteur 100 dans leurs concentrations relatives à l'état stationnaire.

Le système s'autorégule pour conserver cet état quasi-stationnaire stable et il n'est plus nécessaire de travailler avec des concentrations très faibles ou avec des pousse-seringues pour réguler la concentration de radicaux présents dans le milieu. Mieux encore, plus les concentrations sont élevées, plus le système est efficace. Cette conséquence est intéressante car elle favorise les réactions bimoléculaires comme celle d'addition du radical sur l'oléfine.

Enfin, comme mentionné précédemment, le produit contient également un xanthate. Il est donc possible de faire une deuxième addition radicalaire ou bien, avec des oléfines polymérisables, de synthétiser des polymères de manière contrôlée, en particulier des polymères à blocs. Ce procédé appartient à l'ensemble de polymérisations « vivantes » appelées RAFT-MADIX et les brevets qui y sont relatifs sont parmi les plus cités actuellement.⁶³ Cette technologie a permis par exemple la synthèse de polymères qui améliorent l'adhésion de peintures sur des surfaces métalliques tout en les protégeant.⁶⁴

4.3 La synthèse des xanthates

Synthétisés pour la première fois par Zeise en 1822, les sels de xanthates sont traditionnellement formés à partir de potasse, de disulfure de carbone et d'un alcool.⁶⁵ L'hydroxyde de potassium peut être remplacé par le sel de sodium. L'inconvénient de cette synthèse, aussi utilisée pour la préparation de xanthates comme précurseurs de la réaction de Barton-McCombie, est l'utilisation du disulfure de carbone, toxique et inflammable.

⁶³ (a) P. Corpart, D. Charmot, T. Biadatti, S. Zard, D. Michelet, WO 9858974, **1998**. (b) T. P. Le, G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, Int. Patent 9801478, **1998**.

⁶⁴ (a) M. Destarac, C. Bonnet-Gonnet, A. Cadix, WO 03/076529, **2003**. (b) M. Destarac, C. Bonnet-Gonnet, A. Cadix, WO 03/076531, **2003**. (c) Pour un aperçu général du procédé MADIX, voir : D. Taton, M. Destarac, S. Z. Zard, In *Handbook of RAFT Polymerization*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2008**, 373.

⁶⁵ (a) W. C. Zeise, *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173. (b) W. C. Zeise, *J. Chem. Phys.* **1822**, 36, 1. (c) U. Kraatz, In *Methoden der organischen Chemie: Erweiterungs- und Folgebände zur vierten Auflage.*, (Ed. Hagemann), Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-york, **1983**, E4, 425.

Cependant, d'autres méthodes, ioniques ou radicalaires, ont été développées pour synthétiser ces composés. Nous décrivons ci-dessous les principales synthèses de xanthates dérivés d'un alcoolate simple (comme l'éthyle ou le *neo*-pentyle) qui nous intéresseront tout particulièrement (Schéma I.16).

La voie la plus utilisée au laboratoire est celle mettant en jeu le sel de potassium du xanthate de *O*-éthyle, un composé commercial peu onéreux. Il réagit avec les dérivés halogénés ou sulfonylés par substitution nucléophile pour donner le dithiocarbonate correspondant (Schéma I.16, voie a). Cependant, cette voie ne peut être mise en œuvre pour la synthèse de dérivés tertiaires, la réaction de S_N2 étant essentiellement inefficace.

Nous avons également vu au paragraphe précédent que le transfert radicalaire d'un xanthate sur une oléfine produit un nouveau xanthate qui peut lui-même réagir avec une nouvelle oléfine par voie radicalaire mais uniquement sous certaines conditions (Schéma I.16, voie b).

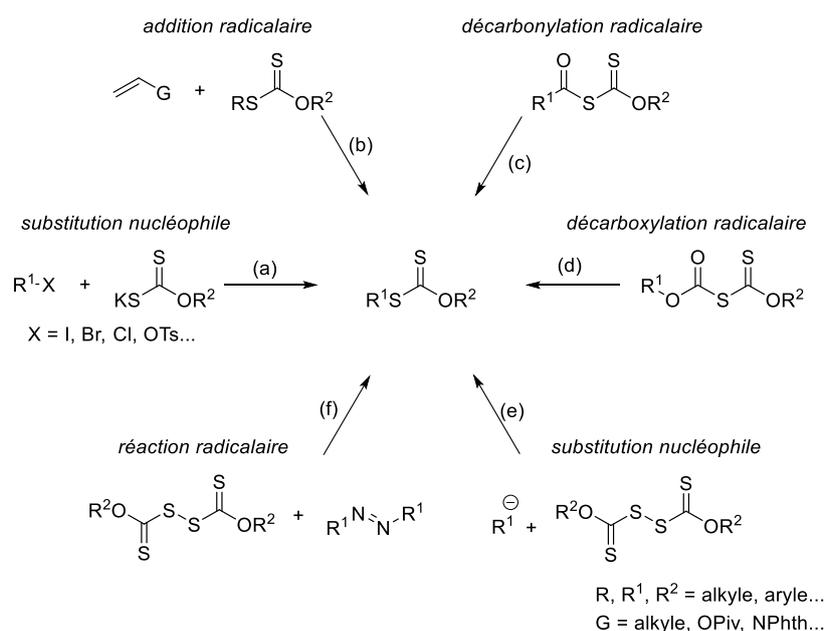


Schéma I.16 – Synthèses de xanthates, ioniques et radicalaires, les plus couramment utilisées

La décarboxylation de dérivés *S*-alkoxycarbonylés⁶⁶ ou la décarbonylation de composés *S*-acyles,⁶⁷ toutes deux radicalaires, donnent également accès à des xanthates (Schéma I.16,

⁶⁶ J. E. Forbes, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2034.

⁶⁷ (a) P. Delduc, C. Tailhan, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 308. (b) D. H. R. Barton, M. V. George, M. Tomoeda, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1967.

voies c et d). Par exemple, les xanthates *S*-trifluorométhylé⁶⁸ ou *S*-chlorodifluorométhylé⁶⁹ ont été synthétisés suivant cette méthode.

Les xanthates peuvent aussi être préparés par substitution nucléophile⁷⁰ sur le *bis*-xanthate (Schéma I.16, voie e). Cependant, cette réaction peut poser des problèmes de régiosélectivité. Le *bis*-xanthate a également été utilisé dans des additions radicalaires, pour la synthèse de xanthates tertiaires comme pour le xanthate d'isobutyronitrile à partir d'AIBN (Schéma I.16, voie f).⁷¹

Enfin, d'autres synthèses, non représentées ci-avant, comme l'addition 1,4 du sel de xanthate sur un accepteur de Michael peuvent être envisagées. Cette voie permet aussi la synthèse de xanthates tertiaires.⁷²

4.4 Les réactions radicalaires des xanthates

La chimie radicalaire par transfert de xanthate est particulièrement riche et seule une partie de ses applications a été explorée. Grâce à sa tolérance pour nombre de groupements fonctionnels et en particulier pour les groupements polaires, elle permet de créer des liaisons carbone-carbone de manière efficace et sélective sur des composés polyfonctionnalisés, sans devoir recourir à l'utilisation de groupements protecteurs.

Les xanthates trouvent leurs applications dans la majeure partie des réactions radicalaires classiques décrites précédemment (Figure I.14), bien que la facilité avec laquelle ils réalisent les réactions d'addition intermoléculaire soit leur plus grand avantage sur les autres systèmes. Nous nous attacherons à décrire ici les réactions principales de ces composés en utilisant des exemples récents.

4.4.1 Les additions radicalaires intermoléculaires

Depuis sa découverte à la fin des années 80, la chimie radicalaire par transfert de xanthates a prouvé son utilité, sa puissance et sa versatilité pour créer des liaisons carbone-carbone à partir d'oléfines non activées.⁵⁷

⁶⁸ F. Bertrand, V. Pevere, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069.

⁶⁹ P. Salomon, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2926.

⁷⁰ F. Gagosz, S. Z. Zard, *Synlett* **2003**, *2003*, 0387.

⁷¹ G. Bouhadir, N. Legrand, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 277.

⁷² (a) Kreutzkamp, Peschel, *Die Pharmazie* **1970**, *25*, 322. (b) G. Binot, B. Quiclet-Sire, T. Saleh, S. Z. Zard, *Synlett* **2003**, *2003*, 0382.

Elle permet par exemple d'accéder à des dérivés d'acides aminés optiquement purs par addition sur la vinylglycine **I.17**,⁷³ ou bien d'obtenir des esters boroniques substitués comme le composé **I.18**,⁷⁴ dans des conditions de réactions simples à mettre en œuvre, douces et neutres (Schéma I.17).

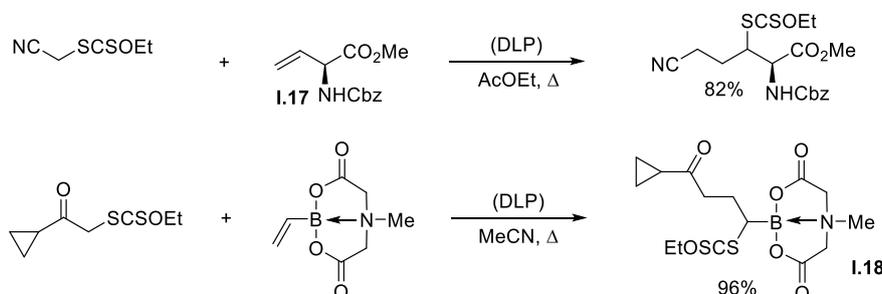


Schéma I.17 – Exemples d'addition de xanthates sur des oléfines

Avec la demande croissante de composés fluorés de l'industrie agrochimie et de l'industrie pharmaceutique,⁷⁵ il est apparu également important de développer l'application de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse de composés fluorés.⁷⁶ Ainsi, récemment, des composés tels que le xanthate de 1-chloro-2,2,2-trifluoroéthyle **I.19**⁷⁷ ou celui présentant un noyau oxadiazole trifluorométhylé **I.20**⁷⁸ ont été synthétisés et utilisés dans des réactions d'addition radicalaire (Schéma I.18).

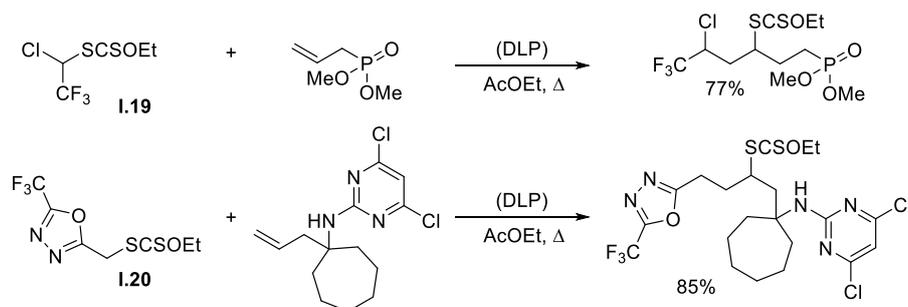


Schéma I.18 – Exemples de xanthates fluorés récents

⁷³ S.-G. Li, F. Portela-Cubillo, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1888.

⁷⁴ B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6762.

⁷⁵ Revues choisies : (a) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881. (b) D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071. (c) T. Fujiwara, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 16. (d) W. Zhu, J. Wang, S. Wang, Z. Gu, J. L. Aceña, K. Izawa, H. Liu, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37.

⁷⁶ Pour une revue récente sur les xanthates pour la synthèse de composés organofluorés, voir : S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6891.

⁷⁷ P. Salomon, W. Kosnik, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7144.

⁷⁸ L. Qin, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1577.

Ces exemples montrent la compatibilité des additions avec de nombreuses fonctions chimiques comme les esters boroniques, les phosphonates, les dérivés azotés,⁷⁹ les cétones ou les nitriles. Les atomes de chlore ou les hétérocycles sont de même tolérés.

Des additions intermoléculaires de xanthates sur des composés hétéroaromatiques ont également été réalisées par le groupe de Miranda, en particulier sur les pyrroles, et plus tôt par Minisci.⁸⁰ Au laboratoire, la volonté est d'étendre le champ d'application de cette réaction pour l'appliquer à la synthèse d'indoles,⁸¹ de pyridines ou de pyrazines substituées, études qui donnent pour le moment des résultats encourageants.⁸² La différence avec le système ci-dessus réside dans le fait que le noyau aromatique doit être réaromatisé via une étape d'oxydation-élimination d'un proton après l'addition. Dans ce cas, le DLP est utilisé en quantité stœchiométrique car il joue à la fois le rôle d'initiateur radicalaire et d'oxydant (Schéma I.19).

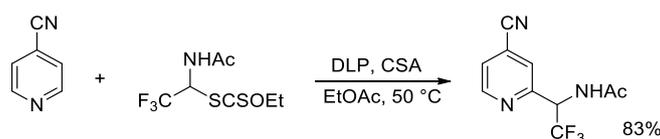


Schéma I.19 – Exemple d'addition intermoléculaire sur une pyridine⁸¹

4.4.2 Les additions radicalaires intramoléculaires

La chimie radicalaire des xanthates permet aussi de réaliser des additions intramoléculaires, c'est-à-dire des cyclisations sur des systèmes insaturés comme des oléfines ou des noyaux aromatiques.

Les cyclisations *5-exo-trig* sont classiques en chimie radicalaire et de loin les cyclisations les plus nombreuses. L'un des exemples flagrants est celui de la synthèse radicalaire de l'hirsutène **I.7** (**I.7**) (Schéma I.10). Cette popularité est due à la rapidité de la réaction ($k \sim 10^5 \text{ s}^{-1}$ pour le radical 5-hexényle) qui lui permet d'être compétitive vis-à-vis de la réduction par l'hydruure de tributylétain, dans le cas où la concentration du mélange réactionnel est diminué, par exemple (voir § 3.4).⁸³ Contrairement à la chimie de l'étain,

⁷⁹ B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Synlett* **2016**, 27, 680.

⁸⁰ (a) Y. M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jimenez-Montano, L. D. Miranda, *Chem. Commun.* **2003**, 2316. (b) O. Guadarrama-Morales, F. Méndez, L. D. Miranda, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4515. (c) F. Coppa, F. Fontaria, F. Minisci, G. Pianese, P. Tortoreto, L. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 687.

⁸¹ L. Qin. Thèse, Ecole Polytechnique, **2015**.

⁸² (a) Q. Huang. Résultats non publiés. (b) V. Revil-Baudard. Résultats non publiés.

⁸³ S. Z. Zard, *Radical reactions in organic synthesis*. Oxford University Press, USA, **2003**.

l'utilisation des xanthates comme précurseurs de radicaux permet de réaliser facilement d'autres cyclisations comme celles pour former des cycles à 4, 6, 7 ou 8 chaînons (Schéma I.20), bien qu'elles soient moins favorables cinétiquement.⁵⁷

Cette réaction ne se limite pas qu'aux radicaux carbonés, même si les études présentées dans ce manuscrit pourraient le suggérer. On peut mentionner par exemple que des radicaux amidyles peuvent être engendrés et cycliser de manière 5-*exo* sur une oléfine endocyclique, résultant en l'obtention de structures bicycliques complexes comme le composé **I.21**, en passant par la formation et la capture d'un radical azoté.⁸⁴

La synthèse de β -lactames a également été décrite, bien que peu optimisée.⁸⁵ En effet, la réaction de fragmentation retour est favorisée pour les cycles tendus comme les cycles à 4 chaînons ($k < 10^3$). L'acétate d'allyle est alors introduit en large excès pour piéger le radical tertiaire intermédiaire. Dans ce cas, le β -lactame **I.22** est néanmoins obtenu avec des rendements faibles, essentiellement à cause de l'oligomérisation.

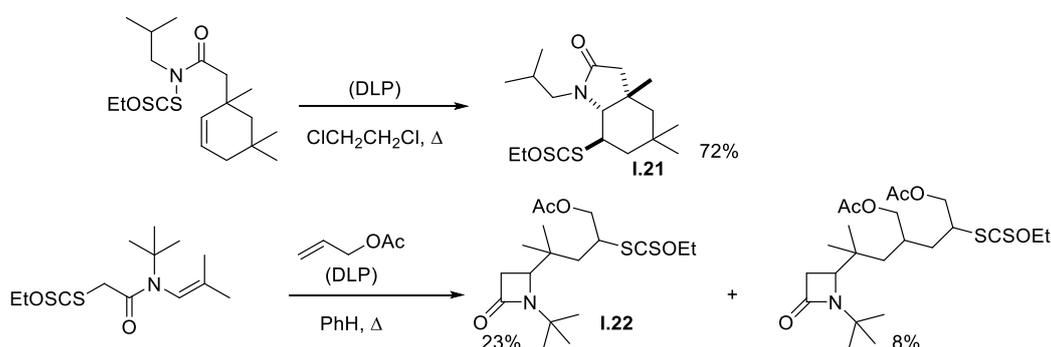


Schéma I.20 – Exemples de cyclisation radicalaire pour la formation de cycles à 4 ou 5 chaînons utilisant la chimie des xanthates

Les xanthates peuvent aussi être utilisés pour obtenir des cycles de taille moyenne, typiquement 7 et 8 chaînons, plus lentes mais possibles grâce à ces conditions qui allongent le temps de vie relatif des radicaux dans le milieu réactionnel, tout en éliminant des réactions parasites comme l'abstraction d'atomes d'hydrogène. Cette approche a par exemple permis la synthèse de composés bicycliques (Schéma I.21).⁸⁶

⁸⁴ F. Gagosz, C. Moutrille, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2707.

⁸⁵ L. Boiteau, J. Boivin, B. Quiclet-Sire, J.-B. Saunier, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2087.

⁸⁶ R. Heng. Thèse, Ecole Polytechnique, **2010**.

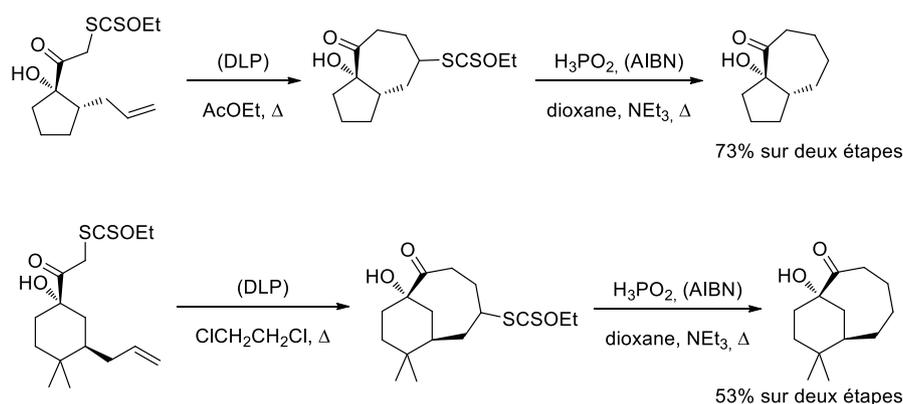


Schéma I.21 – Synthèse par voie radicalaire de structures polycycliques contenant des cycles moyens (7 et 8 chaînons)

Sur le même principe, une cyclisation conduisant à un cycle à 8 chaînons, une des étapes clés de la synthèse du squelette de la pleuromutiline pour former l'intermédiaire **I.23**, a été réalisée au laboratoire (Schéma I.22).⁸⁷

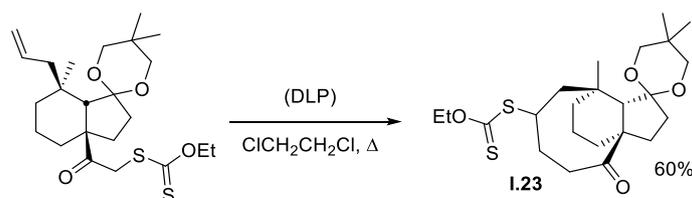


Schéma I.22 – Etape clé radicalaire de la synthèse du squelette tricyclique de la pleuromutiline

La cyclisation sur des noyaux aromatiques est également possible et a été largement étudiée, contrairement à l'addition intermoléculaire précédemment décrite (cf §4.4.1).⁸⁸ A nouveau, le peroxyde sert dans la majeure partie des cas à la fois d'initiateur et d'oxydant pour réaromatiser le produit. Il est donc utilisé en quantité stœchiométrique (Schéma I.23).

Cette technologie permet la synthèse de structures complexes comme l'azaindoline substituée **I.24**, obtenue par formation d'un cycle à 5 chaînons sur une pyridine.⁸⁹ La structure tétracyclique du composé **I.25** contenant un cycle à 7 chaînons est de même accessible avec un bon rendement.⁹⁰

⁸⁷ E. Bacqué, F. Pautrat, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2003**, 5, 325.

⁸⁸ Pour une revue récente, voir : M. El Qacemi, L. Petit, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem* **2012**, 10, 5707.

⁸⁹ E. Bacque, M. El Qacemi, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3671.

⁹⁰ T. Kaoudi, B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 731.

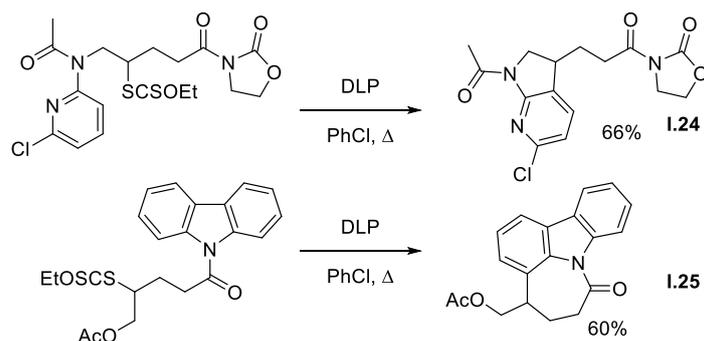
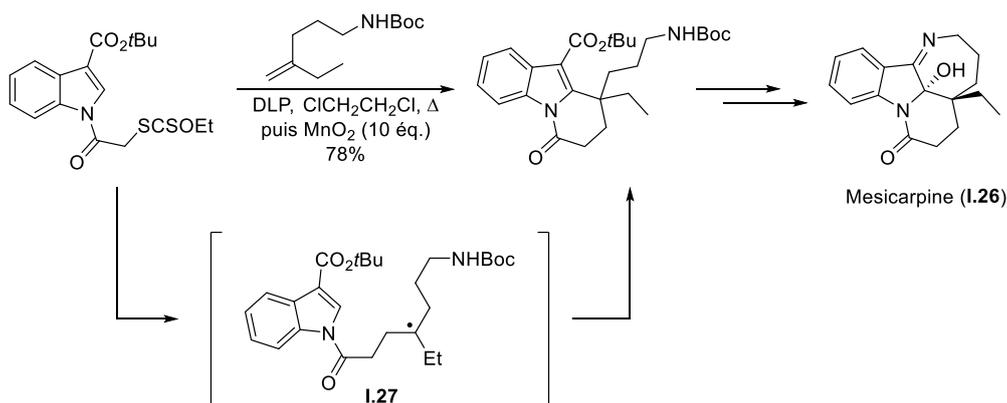


Schéma I.23 – Cyclisations radicalaires sur des cycles aromatiques

Une synthèse formelle de la mersicarpine (**I.26**), dont une des étapes clés repose sur cette réaction, a de même été proposée (Schéma I.24).⁹¹ Dans ce cas, une addition intermoléculaire a lieu, suivie d'une cyclisation du radical **I.27** sur le noyau indole. L'oxydation de l'indoline résultante en indole est achevée par un ajout de dioxyde de manganèse en fin de réaction, permettant de construire élégamment une partie du squelette de la mersicarpine (**I.26**).

Schéma I.24 – Synthèse du squelette de la mersicarpine (**I.26**) - Etape clé de cyclisation radicalaire

Il est cependant important de noter que les réactions de cyclisation sur des composés aromatiques requièrent souvent des températures plus élevées pour être efficaces. Le chlorobenzène est alors utilisé, son point d'ébullition étant de 131 °C à pression atmosphérique, en lieu et place des solvants traditionnels comme l'acétate d'éthyle ou le 1,2-dichloroéthane de points d'ébullition de l'ordre de 80 °C.

Les cyclisations radicalaires des xanthates permettent donc d'accéder à des structures variées, hautement fonctionnalisées, rapidement et de manière efficace.

⁹¹ A. Biechy, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2800.

4.4.3 Les réactions de fragmentation radicalaire : allylations et vinylations

Les réactions de β -fragmentation radicalaire représentent un autre domaine très riche. En effet, elles permettent d'introduire des insaturations, et en particulier des groupements allyles ou vinyles dans des structures complexes.⁹² Longtemps dominée par la chimie des organostannanes, cette chimie a récemment connu une véritable avancée avec la découverte de la fragmentation de la liaison C–O d'alcools allyliques dérivés de fluoropyridines.⁹³

Cependant, avant cette découverte, d'autres solutions avaient été trouvées pour se débarrasser de l'étain. En effet, les aryles et alkyles sulfones sont susceptibles de réagir selon une réaction de β -fragmentation radicalaire (Schéma I.25), comme l'intermédiaire **I.28** dans la réaction de vinylation.⁹⁴ Dans ce cas, le radical éthylsulfonyle expulse une molécule de dioxyde de soufre et le radical éthyle ainsi engendré participe à la propagation de la chaîne radicalaire.

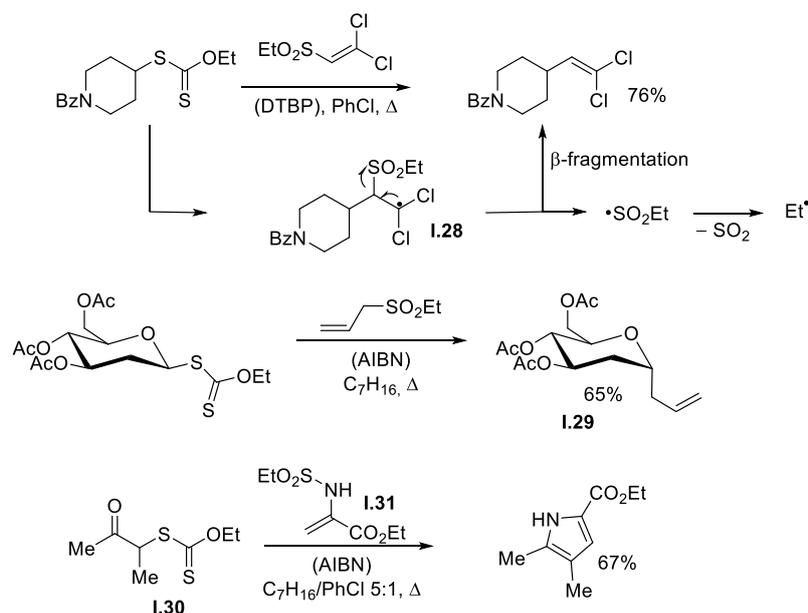


Schéma I.25 – Réactions de type vinylation ou allylation via une β -fragmentation radicalaire de sulfones

⁹² I. J. Rosenstein, In *Radicals in Organic Synthesis*, (Eds. Renaud, Sibi), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2008**, 50.

⁹³ Pour une revue sur les allylations radicalaires et plus d'exemples d'applications voir : L. Debien, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1237.

⁹⁴ F. Bertrand, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1943.

Cette propriété a donné lieu au développement de réactions radicalaires de vinylation et d'allylation, permettant par exemple d'introduire un groupement allyle en position anomérique d'un sucre comme pour le composé **I.29**⁹⁵ ou bien la synthèse monotope de pyrroles à partir du xanthate **I.30** et d'une enamine **I.31**.⁹⁶ Cette chimie sera étudiée plus en détail au Chapitre V de ce manuscrit.

Peu après, la fragmentation de radicaux pyridinoxyles a été découverte au laboratoire (Schéma I.26). Cette technologie permet en particulier d'utiliser des allyles hautement substitués, comme le composé **I.32**.⁹⁷ Synthétisés facilement par substitution nucléophile aromatique d'un alcoolate sur la 2,6-difluoropyridine, ces composés ont depuis lors donné accès à de nombreuses applications,⁹³ comme la synthèse d'alcènes trifluorométhylés fonctionnalisés **I.33**.⁹⁸ Une synthèse de sulfone vinylique de géométrie *E* contrôlée comme pour le dérivé **I.34** a également été réalisée.⁹⁹

Malgré la puissance de ce système, certaines limites existent. Ces réactions requièrent en effet une quantité stœchiométrique d'initiateur, contrairement à la chimie des allyles sulfones, car le radical pyridinoxyle ne peut pas propager la chaîne. De plus, les substitutions en position γ sont peu tolérées car elles gênent l'étape d'addition.

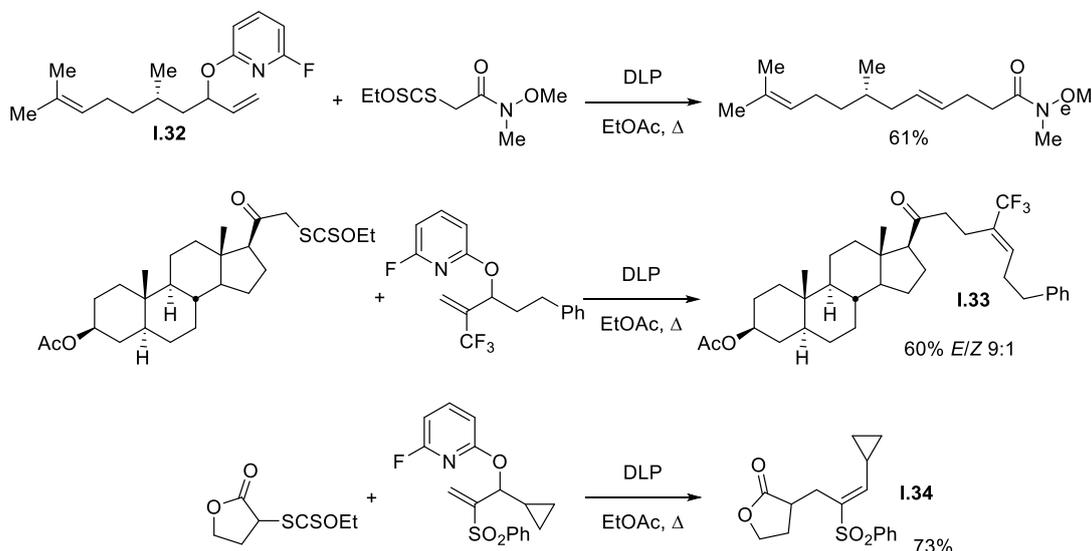


Schéma I.26 – Allylations radicalaires par fragmentation d'un radical pyridoxyle

⁹⁵ B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2864.

⁹⁶ B. Quiclet-Sire, F. Wendeborn, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2002**, 2214.

⁹⁷ N. Charrier, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8898.

⁹⁸ L. Debien, B. Quiclet-Sire, S. S. Zard, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5118.

⁹⁹ M.-G. Braun, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15954.

La chimie radicalaire des xanthates peut donc être associée à des fragmentations radicalaires, déjà connues ou développées en parallèle, pour obtenir des oléfines plus ou moins sophistiquées dans des conditions simples, avec une grande tolérance pour les groupements polaires ou les structures complexes comme les sucres ou les stéroïdes.

Cette stratégie a été appliquée pour piéger les β -lactames après cyclisation (Schéma I.27) et donne de meilleurs résultats que l'acétate d'allyle présenté précédemment (Schéma I.20).⁸⁵

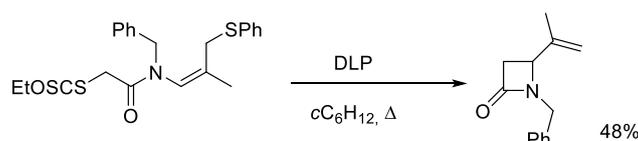


Schéma I.27 – Synthèse de β -lactames avec piégeage par un mécanisme de β -fragmentation d'un radical thiophénol

Grâce à leur simplicité de mise en œuvre et les conditions douces qui leur sont associées, les réactions radicalaires des xanthates offrent ainsi une large palette de structures accessibles, que ce soit pour bâtir des squelettes de produits naturels ou pour accéder facilement à des structures difficiles à obtenir par des approches plus classiques.

Depuis la découverte de cette réaction, le mécanisme a été peu à peu découvert puis éprouvé dans de nombreux cas. La chimie des xanthates a également été associée à des réactions déjà connues et a permis d'en découvrir de nouvelles. La puissance de cette transformation n'est pourtant pas encore totalement reconnue et ses limites et de nombreuses applications restent à explorer.

5 Une réaction radicalaire, mais après ?

La réaction radicalaire des xanthates donne accès à une large variété de composés. Ceux-ci ne sont néanmoins que rarement des molécules d'intérêt. Dans la plupart des cas, la fonction xanthate est en effet absente des structures cibles et peu présente dans la nature.¹⁰⁰ Des stratégies ont donc été développées pour réduire le dithiocarbonate, mais également pour

¹⁰⁰ Y. Venkateswarlu, M. V. Rami Reddy, M. A. F. Biabani, J. V. Rao, K. R. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3633.

le valoriser car en créant une nouvelle liaison C–S, la chimie extrêmement prolifique du soufre devient accessible.

5.1 Des transformations radicalaires

La première force de la réaction radicalaire des xanthates est de produire un nouveau xanthate. On peut donc envisager une deuxième réaction radicalaire avec une oléfine, une cyclisation sur une oléfine ou sur un noyau aromatique ou bien une réaction d'addition/fragmentation comme décrit au paragraphe précédent, pour peu que les conditions de réaction intrinsèques au système soient respectées (cf § 4.2).

La fonction dithiocarbonate peut également être réduite en conditions radicalaires. Différents systèmes ont été conçus pour réaliser cette transformation dont les plus utilisés seront listés ici (Schéma I.28). L'acide hypophosphoreux de Barton permet une réaction rapide et efficace,¹⁰¹ mais n'est pas toujours compatible avec les groupes polaires. L'isopropanol, utilisé avec une quantité stœchiométrique de peroxyde de dilauryle, permet également de réaliser cette transformation, plus lentement mais avec une meilleure tolérance pour les groupements fonctionnels.¹⁰² Enfin, le tris(triméthylsilyl)silane combine la rapidité et la compatibilité avec les groupes fonctionnels mais son coût bien plus élevé en fait souvent un candidat de second choix.¹⁰³

¹⁰¹ (a) D. H. R. Barton, D. Ok Jang, J. C. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5709. (b) J. Boivin, R. Jrad, S. Juge, V. T. Nguyen, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1645.

¹⁰² A. Liard, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877.

¹⁰³ C. Chatgililoglu, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1229.

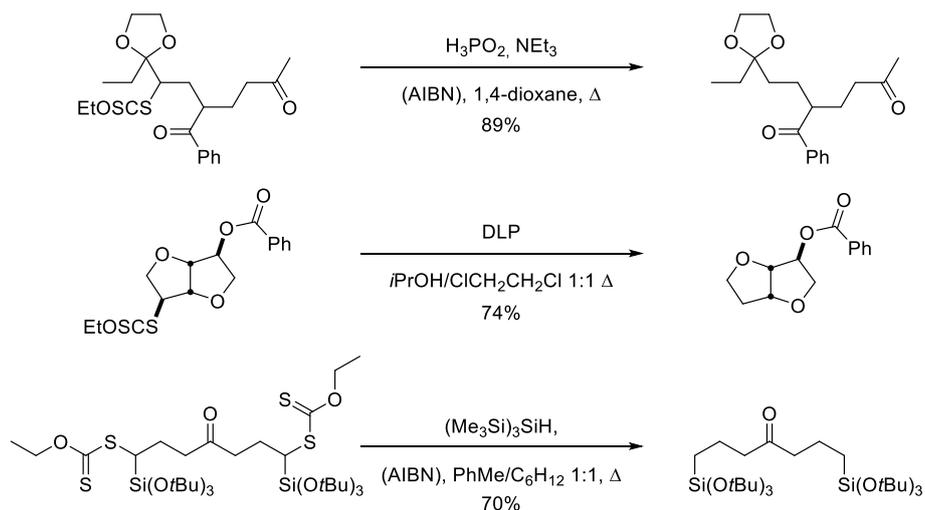


Schéma I.28 – Réductions radicalaires des xanthates, avec l'acide hypophosphoreux,^{101b} le couple isopropanol/DLP¹⁰² ou le tris(triméthylsilyl)silane appliqué à un dioxanthate silylé¹⁰⁴

En outre, le xanthate peut être remplacé par un autre groupement que l'hydrogène. Un atome de brome est par exemple introduit en présence de 2-bromo-2-éthylpropanoate d'éthyle et de dicumylperoxyde (Schéma I.29a).^{74, 105} D'autres transformations radicalaires peuvent également être envisagées comme les échanges xanthate-azoture (Schéma I.29b)¹⁰⁶ ou xanthate-sulfure (Schéma I.29c).¹⁰⁷

¹⁰⁴ B. Quiclet-Sire, Y. Yanagisawa, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2324.

¹⁰⁵ F. Barbier, F. Pautrat, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Synlett* **2002**, 2002, 0811.

¹⁰⁶ C. Ollivier, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6496.

¹⁰⁷ M. Corbet, Z. Ferjancic, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3579.

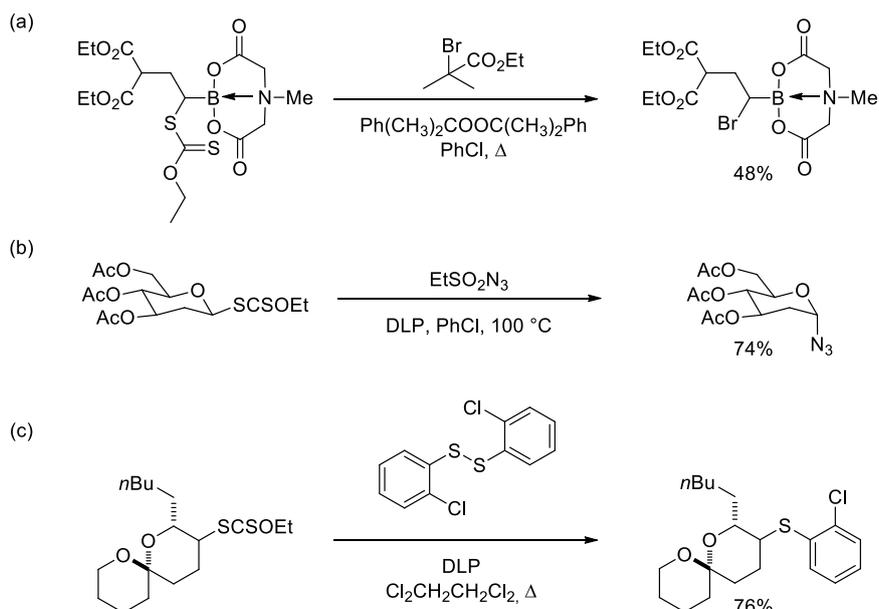


Schéma I.29 – Echange xanthate-brome (a), xanthate-azoture (b), xanthate-sulfure (c) en conditions radicalaires

5.2 Du xanthate au thiol

La création simultanée d'une liaison C–C et C–S peut également être mise à profit. En effet, le dithiocarbonate n'est autre qu'un thiol masqué.

L'élimination de Chugaev, décrite à la fin du XIX^{ème} siècle,¹⁰⁸ utilisée tout d'abord pour former des oléfines à partir d'alcools, a aussi été employée pour synthétiser le thiol par pyrolyse des adduits obtenus (Schéma I.30).¹⁰⁹

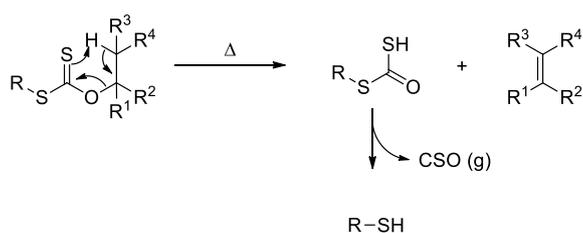


Schéma I.30 – Mécanisme de la réaction de Chugaev - Synthèse d'une oléfine et d'un thiol à partir du xanthate

L'hydrolyse basique et l'aminolyse du xanthate permettent également d'obtenir le thiol. L'aminolyse par l'éthylènediamine, décrite par Nakamura,¹¹⁰ est maintenant régulièrement

¹⁰⁸ (a) L. Tschugaeff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3332. (b) H. R. Nace, *Organic Reactions* **1962**, 12, 57.

¹⁰⁹ Pour des exemples récents d'utilisation, voir : (a) K. K. K. Goh, S. Kim, S. Z. Zard, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12274. (b) S. Z. Zard, B. Quiclet-Sire, *Chem. Commun.* **2014**, 5990.

¹¹⁰ K. Mori, Y. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 4170.

employée au laboratoire. La synthèse de dihydrothiophènes¹¹¹ ou de sulfures α -silylés^{109b} a été par exemple réalisée à l'aide de cette méthode.

La chimie radicalaire par transfert de xanthates permet d'accéder, facilement et rapidement, à des structures complexes et variées, touchant à tous les domaines de la chimie organique et dont la synthèse pourrait nécessiter plusieurs étapes en chimie ionique classique. De même que la généralisation de la chimie radicalaire, l'utilisation de ces produits obtenus est au cœur de la recherche du laboratoire. De nombreuses applications, comme la synthèse d'hétérocycles, d'oléfines, de cycloalcanes ou la synthèse totale de molécules ont été développées.¹¹²

Cette thèse s'inscrit pleinement dans la stratégie qui vient d'être décrite. Une première partie s'est attachée essentiellement à élargir le spectre d'application de la chimie radicalaire à l'alkylation formelle et sélective de cétones à partir d'oléfines non activées. La deuxième partie de ce manuscrit est, quant à elle, consacrée au développement de réactions en cascade pour la synthèse d'oléfines dont les produits de départ sont facilement accessibles par la chimie des xanthates.

¹¹¹ J. Pothier. Thèse, Ecole Polytechnique, **1999**.

¹¹² Pour une sélection non exhaustive d'exemples récents, voir : (a) S. Han, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1992. (b) H. Jullien, B. Quiclet-Sire, T. Tétart, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 302. (c) P. Salomon, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2926. (d) S.-G. Li, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6180. (e) S. Han, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3680. (f) L. Qin, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1577.

Chapitre II

Les Xanthates et les Cétones

L'alkylation des cétones est une réaction traditionnellement étudiée dans les premières années universitaires. Par déprotonation avec une base en position α vis-à-vis de la cétone, suivie d'une substitution nucléophile sur un composé halogéné ou contenant un groupe partant, cette réaction donne accès, du moins théoriquement, à un grand nombre de structures.

Cependant, de nombreuses limites existent. En pratique, cette réaction est souvent difficile à mettre en œuvre à cause du manque de compatibilité avec d'autres groupements fonctionnels, des problèmes de régiosélectivité mais aussi du manque d'efficacité de la réaction sur des électrophiles moins réactifs que l'iodure de méthyle ou le bromure d'allyle. En effet, les réactions parasites comme les réactions d'élimination ou de décomposition, peuvent également rapidement devenir prépondérantes.¹

Ce chapitre a pour but de décrire le contexte global de la problématique traitée ici. Il permet de mieux appréhender les questions inhérentes à cette partie et l'intérêt que représentent les projets qui ont été conduits.²

1 L'alkylation : une transformation pas si triviale

La question du contrôle de l'alkylation devient essentielle si nous considérons les transformations suivantes (Schéma II.1).

Lors de l'alkylation de la simple acétone (Schéma II.1, équation a), un certain nombre de problèmes se posent déjà. En effet, la discrimination entre la C- ou la O-alkylation peut parfois être difficile à réaliser. En outre, la polyalkylation ou les réactions d'aldolisation réduisent également l'efficacité de la réaction.

La question de la régiosélectivité devient plus cruciale encore lorsqu'il s'agit de réaliser la dialkylation non symétrique de l'acétone (Schéma II.1, équation b) ou lors de l'alkylation d'un substrat non symétrique (Schéma II.1, équations c et d). De plus, les conditions réactionnelles utilisées doivent dans ce cas être compatibles avec les groupements fonctionnels déjà présents sur la molécule.

¹ (a) F. Zaragoza Dörwald, In *Side Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, **2005**, 59. (b) M. B. Smith, J. March, In *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**, 425.

² La lecture de ce chapitre n'est toutefois pas nécessaire à la compréhension globale du manuscrit.

Enfin dans le cas où le substituant est un atome de chlore, la fragilité en conditions basiques de la fonction α -chloroacétone soulève de nouveaux problèmes (Schéma II.1, équation e).

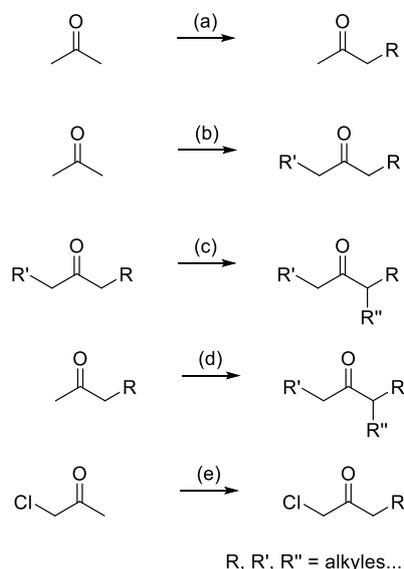


Schéma II.1 – Fonctionnalisation de diverses cétones par alkylation

Des méthodes ont cependant été développées pour essayer de contrôler au maximum ces réactions. Nous discuterons ici les plus utilisées. Nombre d'entre elles ont également été adaptées à la synthèse asymétrique, mais ce domaine s'éloigne de notre propos et ne sera donc pas traité plus en détails ici.

1.1 Une méthode traditionnelle : les énolates de lithium³

Lorsqu'il est question d'alkylation des cétones, la méthode traditionnellement employée repose sur des énolates métalliques, en particulier ceux dérivés des alcalins (Li, Na, K). L'utilisation des énolates de lithium est considérablement répandue. Ceux-ci sont généralement formés par déprotonation avec des bases amidures, fortes et encombrées comme le diisopropylamidure de lithium (LDA)⁴ ou l'héxaméthylsilazane de lithium (LiHMDS)⁵ (Schéma II.2).

³ (a) H. B. Meikelburger, C. S. Wilcox, In *Comprehensive Organic Synthesis*, (Eds. Trost, Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, 99. (b) B. M. Stoltz, N. B. Bennett, D. C. Duquette, A. F. G. Goldberg, Y. Liu, M. B. Loewinger, C. M. Reeves, In *Comprehensive Organic Synthesis II (Second Edition)*, (Eds. Knochel, Molander), Elsevier, Amsterdam, **2014**, 3, 1.

⁴ G. Wittig, In *Preparative Organic Chemistry*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1976**, 1.

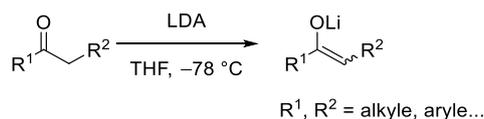


Schéma II.2 – Formation d'un énolate de lithium par déprotonation avec le LDA

Il a été déterminé que ces énolates réagissent essentiellement dans les réactions d'alkylation par un mécanisme de type S_N2 . L'efficacité dépend donc drastiquement de l'électrophile. Les composés halogénés de type $R-X$ réagissent plus ou moins facilement selon la nature du nucléofuge. Un iodure d'alkyle ($X = I$) réagira plus vite qu'un bromure ($X = Br$) ou qu'un chlorure ($X = Cl$), la vitesse chutant énormément dans ce dernier cas.

L'encombrement stérique influe également sur l'efficacité de la réaction, les substitutions en position α et β du composé halogéné réduisant considérablement la vitesse de la réaction. Les électrophiles tertiaires, quant à eux, réagissent essentiellement via un mécanisme d'élimination. Ces réactions sont donc limitées à l'utilisation de bons électrophiles comme les iodures d'alkyles, les halogénures benzyliques ou allyliques et les substrats primaires.

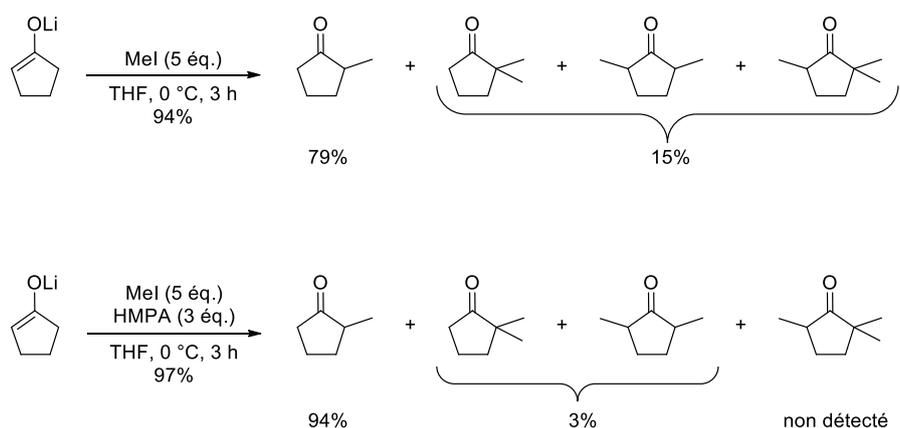
Dans le cas des cétones qui ne contiennent qu'un seul site acide, cette méthode peut néanmoins être envisagée en premier lieu car les réactions secondaires restent limitées. En outre, l'utilisation quasi-récurrente de basses températures et de solvants polaires aprotiques comme le THF aide également à réduire les réactions secondaires.⁷

D'autre part, les polyalkylations représentent un inconvénient certain de cette méthode, bien que de nombreuses stratégies aient été développées pour réduire ces problèmes, en particulier par l'emploi d'additifs. Par exemple, l'utilisation de l'héxaméthylphosphoramide (HMPA) en tant que co-solvant chélateur de métaux, permet de réduire la polyalkylation comme dans le cas de la cyclopentanone (Schéma II.3).^{6,7}

⁵ M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3222.

⁶ Y. Morita, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1785.

⁷ Pour une meilleure compréhension de ce phénomène, voir : D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624.



Sch\u00e9ma II.3 – Influence de l'hexam\u00e9thylphosphoramide sur la polyalkylation

Cette m\u00e9thode reste n\u00e9anmoins souvent limit\u00e9e aux c\u00e9tones sym\u00e9triques comme la cyclopentanone ci-dessus ou aux c\u00e9tones n'ayant qu'un seul site acide comme les ac\u00e9toph\u00e9nones.

En parall\u00e8le de cette approche directe, d'autres proc\u00e9d\u00e9s se sont av\u00e9r\u00e9s efficaces pour effectuer l'alkylation des c\u00e9tones.

1.2 L'utilisation des \u00e9thers d'\u00e9nols silyl\u00e9s

Parmi toutes les tactiques d\u00e9velopp\u00e9es, celle utilisant des \u00e9thers d'\u00e9nols silyl\u00e9s d\u00e9riv\u00e9s de c\u00e9tones est une des plus courantes. Leur synth\u00e8se a \u00e9t\u00e9 largement \u00e9tudi\u00e9e mais ne sera pas d\u00e9taill\u00e9e dans ce chapitre.^{3,8} Il est cependant int\u00e9ressant de noter qu'ils sont souvent stables en absence d'eau et qu'ils peuvent \u00eatre purifi\u00e9s, essentiellement par distillation fractionn\u00e9e.

Les \u00e9thers d'\u00e9nols silyl\u00e9s ont essentiellement \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s comme pr\u00e9curseurs d'\u00e9nolates, comme dans la r\u00e9action d'aldolisation de Mukaiyama.⁹ Dans le cas des r\u00e9actions d'alkylation, ils pr\u00e9sentent une r\u00e9activit\u00e9 compl\u00e9mentaire de celle des \u00e9nolates de lithium, car ils r\u00e9agissent avec les \u00e9lectrophiles selon un m\u00e9canisme S_N1 .¹⁰ En particulier, les compos\u00e9s tertiaires

⁸ Pour une revue r\u00e9cente, voir : S. Kobayashi, K. Manabe, H. Ishitani, J. I. Matsuo, *Science of Synthesis*. Thieme Chemistry, **2002**, 4.

⁹ T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 2, 1011.

¹⁰ (a) P. Brownbridge, *Synthesis* **1983**, 1983, 1. (b) P. Brownbridge, *Synthesis* **1983**, 1983, 85.

comme le bromure d'adamantyle réagissent et donnent de bons rendements en présence d'un acide de Lewis, ici le tétrachlorure de titane (Schéma II.4).¹¹

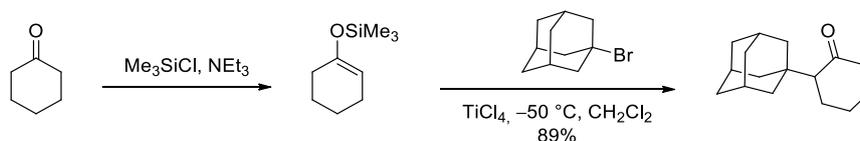


Schéma II.4 – Exemple d'alkylation avec un électrophile tertiaire grâce à l'utilisation d'éther d'énol silylé

Cependant, l'utilisation d'un acide de Lewis fort dans ces conditions peut également limiter le domaine d'application de cette réaction aux composés simples et peu sensibles.

1.3 La synthèse acétoacétique

Une autre solution envisageable pour effectuer la dialkylation de cétones est d'utiliser des β -cétoesters. En effet, dans ce cas, la différence d'acidité des protons en position α de part et d'autre de la cétone permet de discriminer les deux positions (Schéma II.5).¹²

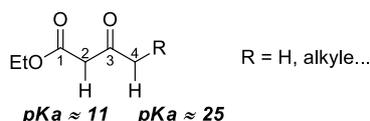


Schéma II.5 – Différence d'acidité des protons d'un cétoester

La position 2 ($pK_a = 11$ pour l'acétoacétate d'éthyle) peut être déprotonée par une base relativement faible comme le carbonate de potassium et, dans ce cas, l'alkylation a lieu en cette position.¹³

Par l'utilisation de deux équivalents d'une base forte comme le LDA ou le butyllithium, le dianion peut quant à lui être formé.¹⁴ La position 4, la plus basique ($pK_a \sim 25$) et donc la plus réactive sera alors alkylée en premier, selon les règles édictées par Hauser^{15,16} et étudiées

¹¹ M. T. Reetz, W. F. Maier, K. Schwellnus, I. Chatziiosifidis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 72.

¹² A. Facchetti, A. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8345.

¹³ M. Fedorynski, K. Wojciechowski, Z. Matacz, M. Makosza, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4682.

¹⁴ Pour une sélection de revues sur le sujet, voir : (a) T. M. Harris, C. M. Harris, In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., **1969**, *17*, 155. (b) E. M. Kaiser, J. D. Petty, P. L. A. Knutson, *Synthesis* **1977**, *1977*, 509. (c) C. M. Thompson, D. L. C. Green, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4223.

¹⁵ (a) C. R. Hauser, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6360. (b) J. F. Wolfe, T. M. Harris, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3249.

¹⁶ Pour des revues sur le sujet, voir : (a) S. Benetti, R. Romagnoli, C. De Risi, G. Spalluto, V. Zanirato, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1065. (b) C. M. Thompson, D. L. C. Green, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4223. (c) E. M. Kaiser, J. D.

plus en détails par Weiler.¹⁷ Mises à part de rares exceptions,¹⁸ ces conditions permettent donc de réaliser une alkylation sélective. La seconde alkylation suit alors les mêmes règles. La cétone dialkylée est ensuite récupérée après hydrolyse suivie d'une décarboxylation (Schéma II.6).

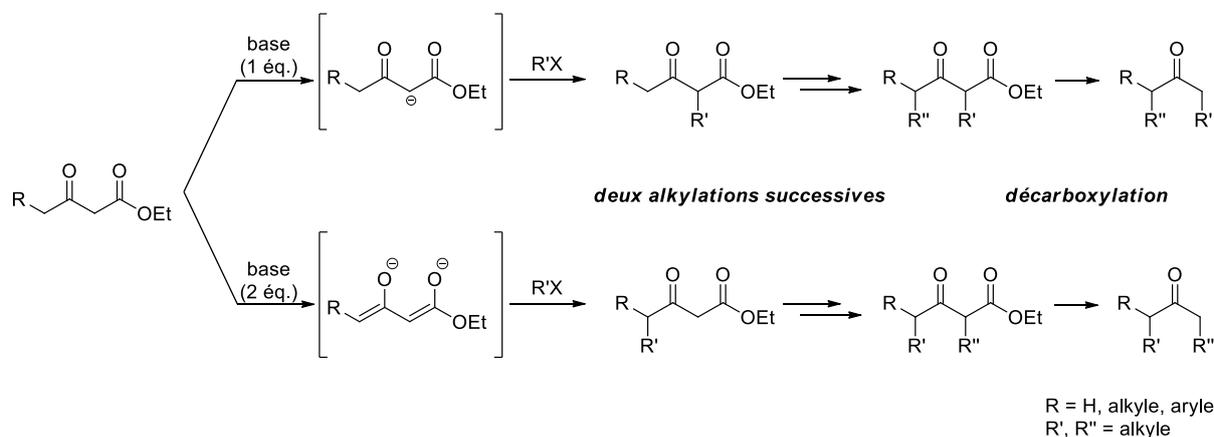


Schéma II.6 – Alkylation de cétones non symétriques par l'utilisation de la synthèse acétoacétique

Cette méthode a été particulièrement employée pour l'alkylation de l'acétone à partir de l'acétoacétate d'éthyle (R = H). Le groupement ester agit donc ici comme un auxiliaire directeur pour la réaction. Il peut également être remplacé par un autre groupe électroattracteur.

L'exemple ci-après correspond à l'application de cette réaction à la synthèse de la structure centrale bicyclique des alcaloïdes *Stemona* (Schéma II.7). L'addition du dianion sur le composé iodé donne accès au produit C4-alkylé **II.1**. Cette étape est suivie par une deuxième alkylation, cette-fois-ci en position 2. Cependant, il ne s'agit pas d'une S_N2 mais d'une addition de Michael, la 1-chloro-4-méthylpentan-3-one étant transformée en accepteur de Michael en présence d'une base (Schéma II.7, encadré). La décarboxylation, immédiatement suivie par une cyclisation, donne finalement le précurseur **II.2**.¹⁹

Petty, P. L. A. Knutson, *Synthesis* **1977**, 509. (d) T. M. Harris, C. M. Harris, In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., **1969**, 17, 155.

¹⁷ S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1082.

¹⁸ G. B. Trimitsis, J. M. Hinkley, R. TenBrink, A. L. Faburada, R. Anderson, M. Poli, B. Christian, G. Gustafson, J. Erdman, D. Rop, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2957.

¹⁹ M. M. Hinman, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7751.

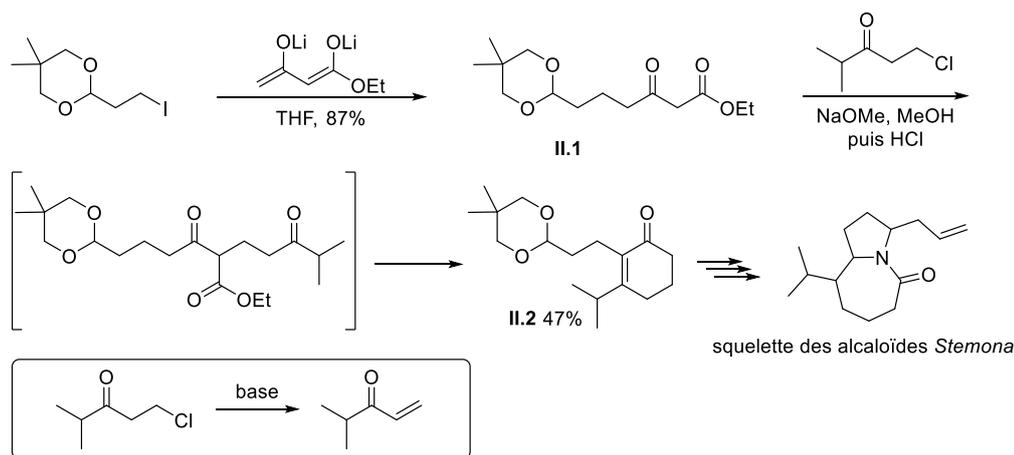


Schéma II.7 – Application de la synthèse acétoacétique à la synthèse de la structure centrale bicyclique des alcaloïdes *Stemona*

1.4 Des dérivés azotés

La réactivité d'équivalents azotés d'énols a également été étudiée dans la réaction d'alkylation des cétones.

Les énamines²⁰ sont principalement employées pour l'alkylation des aldéhydes car elles limitent leur auto-condensation. Leur mise en œuvre pour l'alkylation des cétones est plus rare, bien que dans ce cas elles apportent une solution pour limiter les polyalkylations. Cette réaction, connue sous le nom de réaction de Stork,²¹ permet en effet de favoriser la monoalkylation grâce à la plus faible réactivité du sel d'iminium intermédiaire créé. En outre, l'alkylation ne nécessite pas l'emploi d'une base, ce qui augmente son champ d'application.

Typiquement, la synthèse de l'énamine est effectuée par condensation sur la cétone d'intérêt d'une amine secondaire comme la pyrrolidine ou la pipéridine. Après la réaction, la cétone est récupérée par hydrolyse acide de l'iminium formé (Schéma II.8).

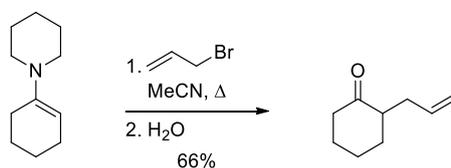


Schéma II.8 – Exemple d'alkylation avec une énamine^{20b}

²⁰ Pour des revues, voir : (a) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207. (b) P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, 38, 1975.

²¹ (a) G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2029. (b) G. Stork, H. K. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5128.

Cependant, les énamines sont par essence des nucléophiles peu réactifs et réagissent uniquement avec des électrophiles activés comme les halogénures allyliques, benzyliques ou propargyliques, les rendements diminuant drastiquement avec les halogénures secondaires. De plus, il s'agit de nucléophiles ambivalents car ils peuvent réagir par C^- ou N^- alkylation et la chimiosélectivité n'est pas toujours évidente à contrôler.

D'autres dérivés azotés tels que les N,N -dialkylhydrazones²² sont utilisés pour effectuer cette réaction. Décrit par Corey et Enders²³ puis développé par Enders, ce procédé est plus largement employé que celui des énamines grâce à la plus grande réactivité des substrats.

Cette stratégie a été appliquée, par exemple, pour la synthèse totale de la lycodine (II.3).²⁴ La diméthylhydrazone dérivée de l'acétone permet de réaliser dans ce cas la monoalkylation, ce qui serait impossible avec l'acétone elle-même (Schéma II.9a). De même, une dialkylation monotope et non symétrique de l'acétone est possible (Schéma II.9b).²⁵ Ces transformations s'avèrent possible avec l'hydrazone contrairement à l'acétone car les réactions d'aldolisation et de O -alkylation sont supprimées. En outre, il a été constaté que ces composés réagissent régiosélectivement sur le carbone le moins encombré et les polyalkylations ne sont pas observées.

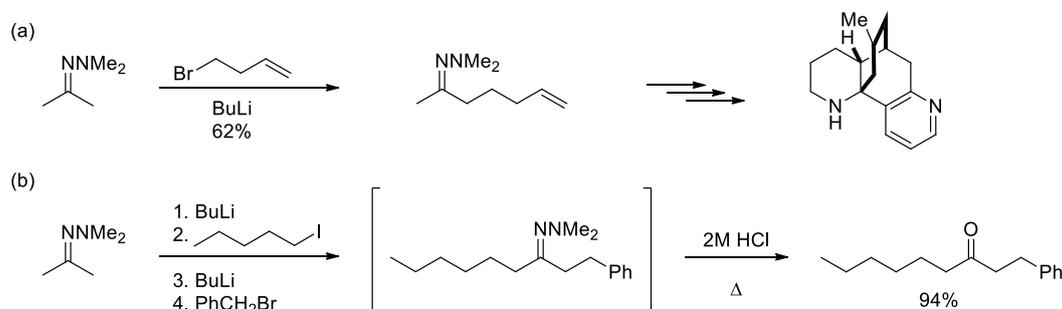


Schéma II.9 – Alkylation de l'hydrazone dérivée de l'acétone pour la synthèse de la lycodine

Ce procédé apporte entre autres une réponse à la question initialement posée de l'alkylation non symétrique des cétones symétriques (Schéma II.1, équation b). Des versions

²² Pour des revues sur le sujet, voir : (a) A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253. (b) R. Lazny, A. Nodzewska, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386.

²³ (a) E. J. Corey, D. Enders, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3. (b) E. J. Corey, D. Enders, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 11. (c) E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1337. (d) E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1362.

²⁴ E. Kleinman, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4125.

²⁵ M. Yamashita, K. Matsumiya, M. Tanabe, R. Suemitsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 407.

asymétriques ont également été développées et permettent d'obtenir de manière efficace les produits d'alkylation énantiomériquement purs.²⁶

Cependant, il est important de constater que ces méthodes utilisent une amine ou une hydrazine comme auxiliaires, souvent en quantité stœchiométrique. De plus, des conditions acides sont nécessaires pour récupérer la cétone formellement alkylée. Ces deux paramètres, ainsi que l'inefficacité de l'alkylation vis-à-vis d'un grand nombre d'électrophiles, limitent malheureusement le champ d'application de cette réaction.

1.5 De nouveaux agents alkylants

Des alternatives, plus récentes, ont été développées pour pallier les difficultés rencontrées. En particulier, l'intérêt s'est porté sur de nouveaux agents alkylants pour remplacer les composés halogénés et leurs analogues, ces méthodes reposant le plus souvent sur des systèmes catalytiques métalliques.

1.5.1 Les alcools comme agents alkylants

L'une de ces stratégies a recours aux alcools comme agents alkylants, en présence d'un métal de transition.²⁷

Cette technologie dite par auto-transfert d'hydrogène ou « emprunt » d'hydrogène appartient à la famille de ce qu'on appelle aujourd'hui la catalyse « redox ». Elle repose sur l'oxydation par le catalyseur de l'alcool primaire **II.4** en aldéhyde **II.5** qui se condense avec la cétone **II.6** et l'énone résultante **II.7** est ensuite réduite par ce même catalyseur, bouclant ainsi le cycle catalytique (Schéma II.10a). Les métaux les plus couramment utilisés sont l'iridium et le ruthénium. La cétone formellement alkylée **II.8** a ainsi pu être obtenue avec de bons rendements (Schéma II.10b).

²⁶ Pour des revues récentes sur le sujet, voir : (a) pour les réactions catalytiques des énamines : S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.(b) pour les hydrazones : A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253.

²⁷ Pour des revues sur le sujet, voir : (a) F. Alonso, F. Foubelo, J. C. Gonzalez-Gomez, R. Martinez, D. J. Ramon, P. Riente, M. Yus, *Mol. Diversity* **2010**, *14*, 411. (b) G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681. (c) C. Gunanathan, D. Milstein, *Science* **2013**, *341*, 1229712. (d) S. Pan, T. Shibata, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 704. (e) Y. Obora, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3972. (f) F. Huang, Z. Liu, Z. Yu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 862.

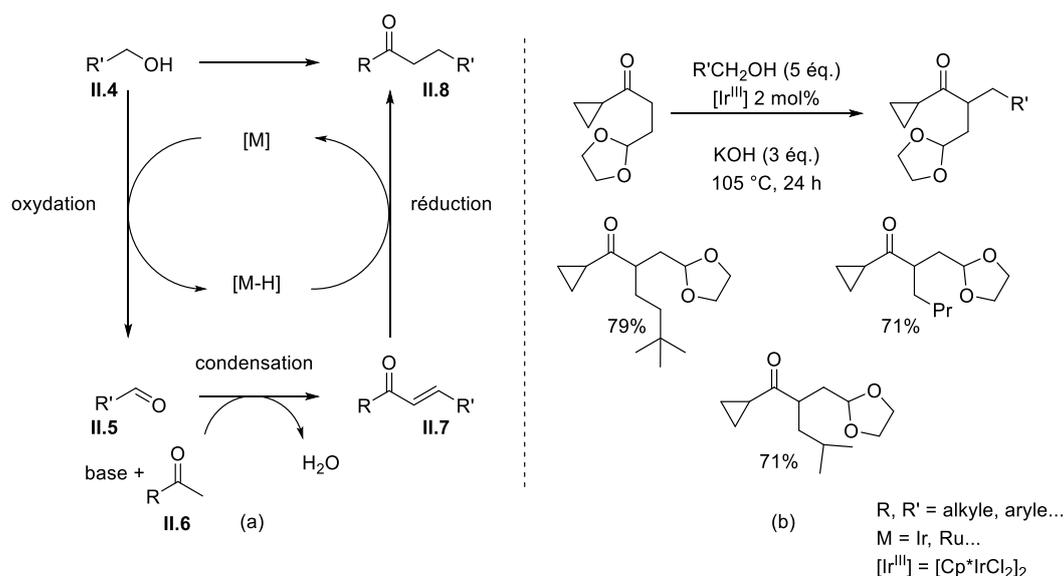


Schéma II.10 – Alkylation formelle de cétones en présence d'alcools comme agents alkylants : (a) mécanisme (b) exemples récents^{28k}

Bien que prometteuse du point de vue de l'économie d'atome car seule de l'eau est rejetée, cette méthode souffre d'inconvénients non négligeables, le coût important des catalyseurs en étant un premier. Néanmoins, la limitation majeure concerne les substrats. En effet, les cétones utilisées sont la plupart du temps des cétones aromatiques ou bien des cétones où la question de la régiochimie ne se pose pas et les alcools sont quant à eux limités à des structures simples, primaires et ne contenant pas d'autres groupements polaires.^{28,29}

1.5.2 Les oléfines comme agents alkylants

L'alkylation des cétones par addition d'énolates et de leurs dérivés sur des oléfines non activées en présence de différents métaux a été décrite à de nombreuses reprises.³⁰ Ces

²⁸ Pour des références récentes, voir : (a) K. Taguchi, H. Nakagawa, T. Hirabayashi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 72. (b) M. S. Kwon, N. Kim, S. H. Seo, I. S. Park, R. K. Cheedra, J. Park, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6913. (c) P. J. Black, G. Cami-Kobeci, M. G. Edwards, P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 116. (d) Y. Iuchi, M. Hyotanishi, B. E. Miller, K. Maeda, Y. Obora, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1803. (e) F. X. Yan, M. Zhang, X. T. Wang, F. Xie, M. M. Chen, H. Jiang, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1193. (f) S. Ogawa, Y. Obora, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2491. (g) F. Li, J. Ma, N. Wang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10447. (h) L. M. K. Chan, D. L. Poole, D. Shen, M. P. Healy, T. J. Donohoe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 761. (i) X. Quan, S. Kerdphon, P. G. Andersson, *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 3576. (j) D. Shen, D. L. Poole, C. C. Shotton, A. F. Kornahrens, M. P. Healy, T. J. Donohoe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1642. (k) J. R. Frost, C. B. Cheong, W. M. Akhtar, D. F. J. Caputo, N. J. Stevenson, T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15664.

²⁹ Cette stratégie a également été utilisée récemment : (a) avec un catalyseur au fer : S. Elangovan, J. B. Sortais, M. Beller, C. Darcel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14483. (b) en présence d'une base et sans catalyseur : Q. Xu, J. Chen, H. Tian, X. Yuan, S. Li, C. Zhou, J. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 225.

³⁰ Pour une revue sur le sujet, voir : F. Dénès, A. Pérez-Luna, F. Chemla, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2366.

méthodes rejoignent l'ensemble des réactions dites « idéales » que nous avons décrites au premier chapitre (Schéma II.11).



Schéma II.11 – Réaction d'alkylation dite idéale entre une cétone et une oléfine

S'inscrivant dans cette stratégie, un système d'activation duale synergique a récemment démontré son efficacité pour alkyler directement et régiosélectivement des cétones à partir d'oléfines.³¹ Le procédé repose sur l'utilisation de deux catalyseurs. Le premier, une amine secondaire permet de former l'énamine par condensation avec la cétone. Ce catalyseur porte également un groupe directeur, une pyridine qui peut chélater le deuxième catalyseur, un complexe de rhodium.³² Celui-ci permet de réaliser le couplage de l'énamine et de l'oléfine de manière régiosélective, du côté le moins encombré (Schéma II.12).

Cette méthode a également été employée de manière intramoléculaire et donne lieu à des cyclisations.³³

Ainsi, un certain nombre de solutions ioniques, catalytiques ou non, ont été développées pour réussir à alkyler sélectivement et efficacement les cétones. La liste présentée ci-dessus est loin d'être exhaustive. Cependant, chaque méthode possède des inconvénients. La plupart d'entre elles sont en particulier difficilement compatibles avec la présence d'autres fonctionnalités dans les substrats à cause des conditions réactionnelles ou du manque de chimiosélectivité.

En outre, nombre d'entre elles passent par un mécanisme de type S_N2 et l'efficacité de la réaction chute drastiquement avec l'augmentation de l'encombrement stérique sur l'électrophile (voir Chapitre I, § 1). Les stratégies employant de nouveaux agents alkylants dépendent quant à elles de l'utilisation de métaux onéreux et de systèmes catalytiques complexes.

³¹ F. Mo, G. Dong, *Science* **2014**, *345*, 68.

³² Pour une étude approfondie du mécanisme, voir : Y. Dang, S. Qu, Y. Tao, X. Deng, Z.-X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6279.

³³ H. N. Lim, G. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15294.

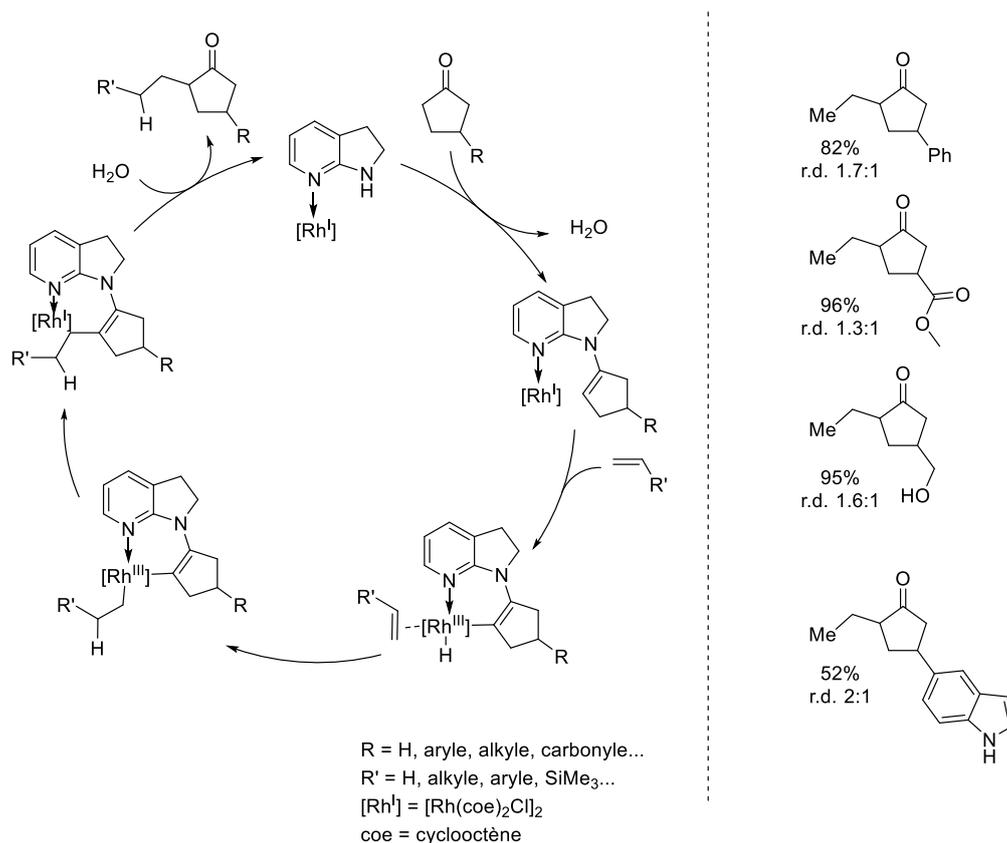


Schéma II.12 – Catalyse duale synergique pour l'alkylation des cétones par des oléfines - mécanisme et exemples choisis

La chimie radicalaire peut donc également être envisagée comme une solution simple et efficace à cette question. Cependant, les cétones α -iodées, auxquelles on pourrait penser en première intention, sont peu stables. Elles sont facilement réduites par des traces d'iode d'hydrogène pour redonner la cétone de départ et de l'iode (Schéma II.13), et sont aussi sensibles à la lumière.³⁴ Les dérivés bromés sont, quant à eux, de moins bons précurseurs de radicaux. Les xanthates présentent donc dans ce contexte un intérêt tout particulier.

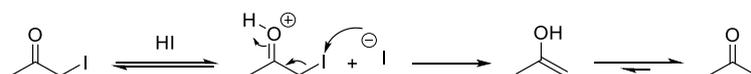


Schéma II.13 – Réduction des cétones α -iodées par l'iodure d'hydrogène

³⁴ D. P. Curran, C. T. Chang, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140.

2 Les Xanthates α -Acylés

Les xanthates en position α d'une cétone sont généralement stables en étant stockés à l'abri d'une lumière directe intense, comme le soleil. Ils peuvent être obtenus par substitution nucléophile par le sel de potassium correspondant sur le dérivé bromé ou chloré avec de bons rendements (Schéma II.14). Le radical qui sera ainsi engendré est un radical α -acylé, stabilisé par résonance et à caractère électrophile. Il réagira donc plus facilement avec des oléfines riches en électrons.

En outre, nous avons vu au chapitre précédent que le radical de départ **II.9** doit être plus stabilisé que le radical adduit **II.10** pour que la fragmentation du radical tertiaire **II.11** se fasse préférentiellement vers le produit d'arrivée **II.12**. Cette condition est parfaitement respectée dans le cas des xanthates α -acylés car ceux-ci génèrent des radicaux **II.9** plus stables que les radicaux alkyles secondaires, tertiaires ou stabilisés par un hétéroatome en position α .

Cette famille de xanthates regroupe donc des substrats de choix pour la réaction d'addition sur des oléfines non activées.

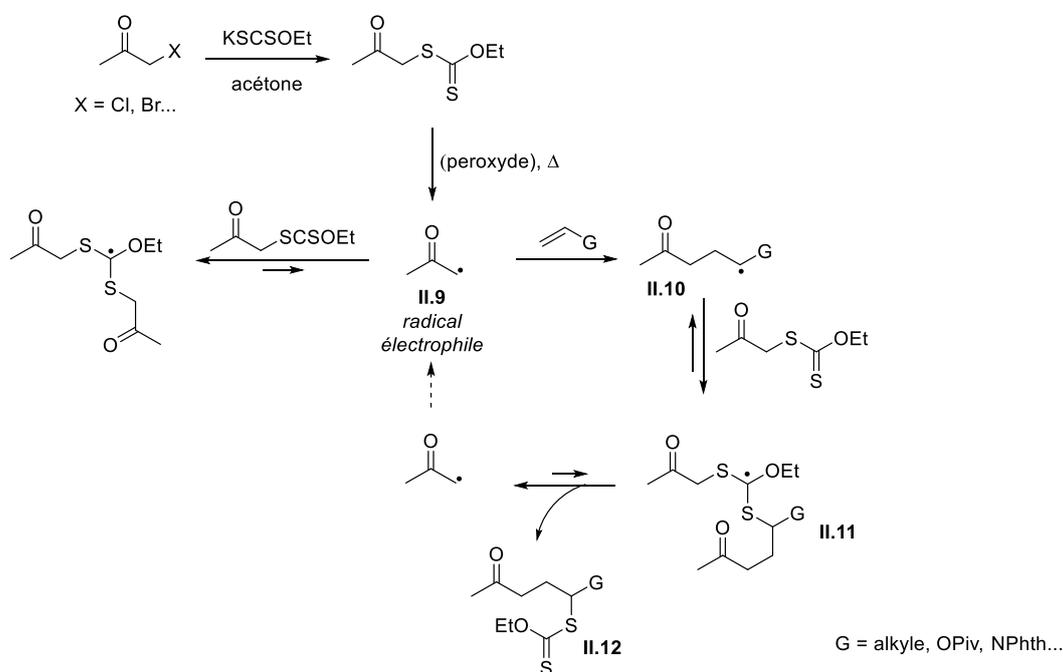


Schéma II.14 – Addition d'un radical α -acylé sur une oléfine

Depuis les premières additions de ce type de xanthates,³⁵ de nombreux dérivés α -acylés ont été préparés. Une liste non exhaustive de ces composés est présentée ci-après (Figure II.1).³⁶

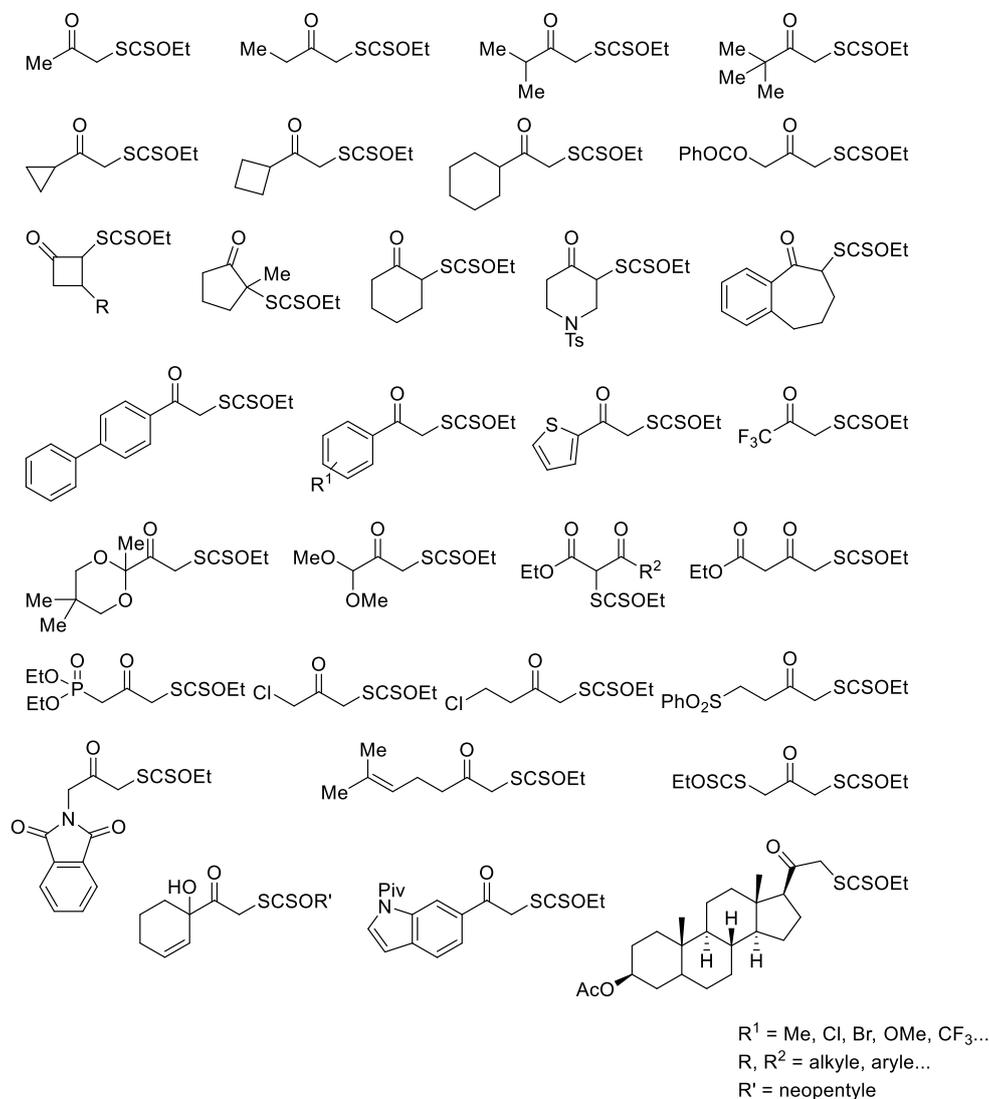


Figure II.1 – Exemples de xanthates α -acylés synthétisés au laboratoire

Nous pouvons noter ici la diversité des composés obtenus et introduits dans des réactions d'addition radicalaire. Des dithiocarbonates dérivés de composés simples comme

³⁵ (a) C. Thailhan. Thèse, Université de Paris-Sud, **1990**. (b) L. Boiteau. Thèse, Ecole Polytechnique, **1994**.

³⁶ Pour une sélection de thèses où la synthèse de ce type de xanthates a été réalisée, voir : (a) M.-P. Denieul. Thèse, Ecole Polytechnique, **1998**. (b) J. Pothier. Thèse, Ecole Polytechnique, **1999**. (c) P. Boutillier. Thèse, Ecole Polytechnique, **2001**. (d) M. E. Qacemi. Thèse, Ecole Polytechnique, **2005**. (e) M. D. Greef. Thèse, Ecole Polytechnique, **2006**. (f) C. Mougin. Thèse, Ecole Polytechnique, **2006**. (g) N. Charrier. Thèse, Ecole Polytechnique, **2008**. (h) M. Corbet. Thèse, Ecole Polytechnique, **2009**. (i) Heng. (j) G. Revol. Thèse, Ecole Polytechnique, **2010**. (k) M.-G. Braun. Thèse, Ecole Polytechnique, **2011**. (l) L. Debien. Thèse, Ecole Polytechnique, **2013**.

l'acétone ou la 3-méthylbutan-2-one ont pu être synthétisés mais également des composés contenant des cycles aliphatiques de tailles différentes, des hétérocycles ou des cycles aromatiques.

Le dérivé de la trifluorocétone a également pu être engagé dans des réactions d'addition. Il est intéressant de noter que l'énolate correspondant réagit très difficilement dans des réactions d'alkylations. Ce xanthate étant néanmoins enclin à l'hydratation, un entraînement azéotropique des traces d'eau résiduelle par le cyclohexane est nécessaire pour que la réaction ait lieu.³⁷

Enfin, de nombreuses fonctionnalités sont tolérées comme des diones 1,2 protégées, des alcènes substitués, des alcools libres, des stéroïdes, des sulfones, des composés chlorés ou bien des phosphonates.

Par cette méthode, la régiosélectivité de l'alkylation formelle est donc contrôlée. En effet, si l'on considère les réactions ci-dessous (Schéma II.15), l'utilisation du xanthate **II.13** permettra d'alkyler régiosélectivement la position 4 du β -cétoester, tandis que la deuxième réaction montre l'alkylation régiosélective de la position 2 grâce au xanthate **II.14**.

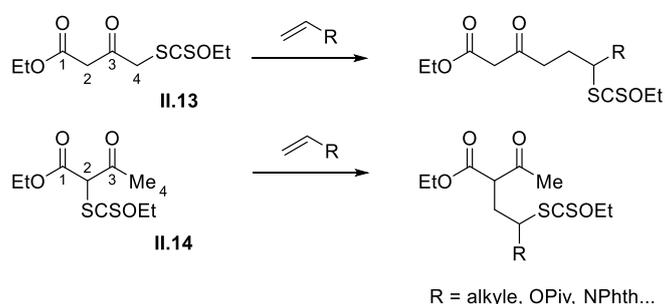


Schéma II.15 – Alkylation régiosélective contrôlée par addition des xanthates

L'alkylation en position 4 est tout particulièrement intéressante. En effet, pour réaliser cette transformation en conditions ioniques, nous avons vu précédemment que la formation du dianion à l'aide de deux équivalents d'une base forte est nécessaire, ce qui réduit fortement le champ d'application de la réaction à des électrophiles simples dont les groupes polaires ont été protégés (§ 1.3).

Ainsi, la possibilité de réaliser la réaction sans utiliser de base donne accès à un plus large panel de structures et limite les recours aux groupements protecteurs, rendant les

³⁷ M.-P. Denieul, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **1996**, 2511.

synthèses plus efficaces et économiques en atomes. Enfin, ce procédé apporte une approche rétrosynthétique originale.

3 Xanthates et alkylation formelle

La chimie radicalaire par transfert de xanthates apporte donc une solution atypique pour l'alkylation formelle des cétones, applicable même à la simple propanone. Cette stratégie permet d'ajouter un équivalent synthétique d'énolate sur une oléfine non activée, et rentre ainsi dans le cadre de ce qu'on a appelé le cas « idéal » pour l'alkylation formelle des cétones au chapitre précédent (Chapitre I, § 1).

3.1 Alkylation formelle de l'acétone

Synthétisé par substitution nucléophile du sel de xanthate sur la chloropropanone,³⁸ le xanthate dérivé de l'acétone peut être additionné sur de nombreux composés, comme l'acétate d'allyle par exemple.^{35a,39} Il a en outre permis la post-fonctionnalisation sélective de la pleuromutiline (Schéma II.16a).⁴⁰ Plus récemment des dérivés protégés de proline ont également été élaborés par cette stratégie (Schéma II.16b).⁴¹

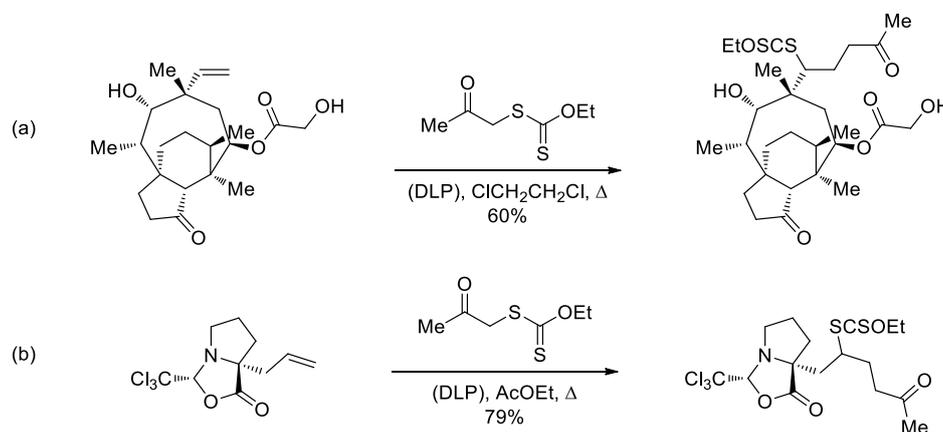


Schéma II.16 – Post-fonctionnalisation de dérivés de produits naturels à partir du xanthate issu de l'acétone

³⁸ D. H. R. Barton, G. Kretzschmar, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5889.

³⁹ S. Z. Zard, F. Mestre, C. Tailhan, *Heterocycles* **1989**, 28, 171.

⁴⁰ E. Bacque, F. Pautrat, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2002**, 2312.

⁴¹ S.-G. Li, F. Portela-Cubillo, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2016**, 18, 1888.

Après la réduction du xanthate en conditions radicalaires comme cela a été vu au chapitre précédent, les composés obtenus sont identiques aux produits de monoalkylation de l'acétone (Schéma II.1, équation a).

3.2 Xanthate dérivé de l' α -chloroacétone

De même, des solutions pour la monoalkylation de l' α -chloroacétone (Schéma II.1, équation e) et pour la dialkylation non symétrique de l'acétone (Schéma II.1, équation b) ont été développées sur la base de cette technologie. Le dérivé dithiocarbonate **II.15** permet de résoudre ces deux problèmes.

La synthèse du xanthate **II.15** à partir de la dichloroacétone a cependant dû être étudiée de manière approfondie car, dans les conditions classiques, il n'était pas possible de s'arrêter à la monosubstitution. Finalement, l'utilisation de l'eau comme solvant a permis de solutionner le problème car le produit monosubstitué précipite instantanément (Schéma II.17).^{36d, 42}

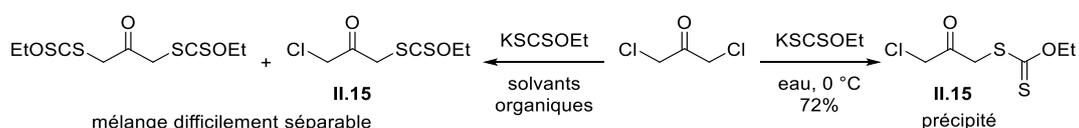


Schéma II.17 – Synthèse du xanthate de chloroacétone

Une fois obtenu, ce nouveau xanthate a été additionné sur une large palette d'oléfines, permettant ainsi la synthèse de produits d'alkylation formelle, dans des conditions neutres et sans abstraction de l'atome de chlore. Par exemple, l'indoline **II.16** a pu être obtenue en deux étapes avec un rendement global de 68% (Schéma II.18).

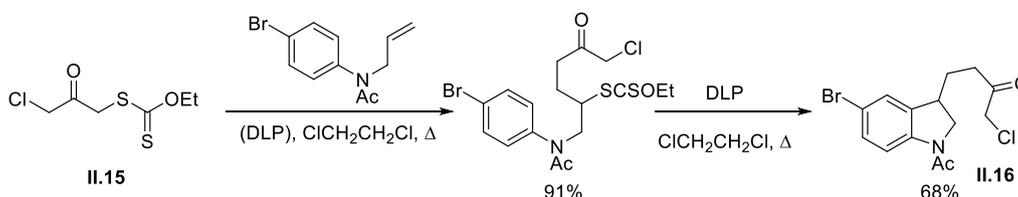


Schéma II.18 – Addition-cyclisation du xanthate de chloroacétone pour la synthèse d'une indoline

⁴² O. Bergeot, C. Corsi, M. El Qacemi, S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem* **2006**, *4*, 278.

Ces adduits donnent accès à la chimie des α -chloroacétone qui peuvent donc être introduites par post-fonctionnalisation de structures déjà complexes et sans avoir recours à des techniques beaucoup plus intrusives comme l'halogénéation directe. Il s'agit de précurseurs d'hétéroaromatiques via des réactions comme celles de thiazoles décrite par Hantzsch⁴³ ou la synthèse de furanes et de pyrroles de Benary et Feist.⁴⁴

Mais plus intéressant encore, cet atome de chlore peut à nouveau être déplacé par le sel de xanthate, rendant possible une nouvelle alkylation formelle de la cétone par la chimie radicalaire. Cette séquence bidirectionnelle a été utilisée à plusieurs reprises, comme pour la synthèse de spirocétals (Schéma II.19).⁴⁵

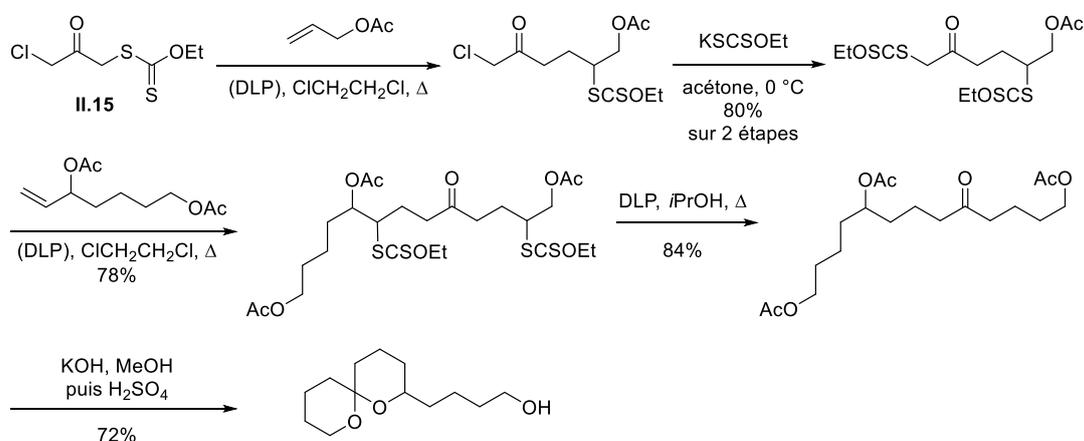


Schéma II.19 – Synthèse de spirocétals à partir du xanthate d' α -chloroacétone - Application de l'alkylation formelle bidirectionnelle

Ce xanthate apporte donc une solution simple et pratique à la dialkylation sélective et non symétrique de l'acétone (Schéma II.1, équation b).

3.3 Xanthates et HWE au service de la diversité structurale

Les β -cétophosponates, au-delà de leur intérêt en pharmacologie,⁴⁶ sont des intermédiaires pour la synthèse d'alcènes *E*. Cette réaction, décrite à la fin des années 50 par

⁴³ A. Hantzsch, J. H. Weber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 3118.

⁴⁴ (a) F. Feist, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, 35, 1537. (b) E. Benary, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 493.

⁴⁵ M. de Greef, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1773.

⁴⁶ D. F. Wiemer, *Tetrahedron* **1997**, 53, 16609.

Horner⁴⁷ et dont l'utilité a été démontrée par Wadsworth et Emmons,⁴⁸ est souvent abrégée réaction HWE ou Wittig-Horner.

Malgré leur intérêt synthétique important, la synthèse des β -cétophosphonates n'est pas toujours évidente. Une solution qui repose sur le xanthate **II.17** a été développée au laboratoire (Figure II.2). Ce xanthate est donc un équivalent synthétique du radical α -acylé **II.18**.

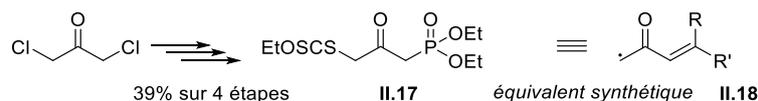


Figure II.2 – Xanthate dérivé de β -cétophosphonate synthétisé en 4 étapes à partir de la dichloroacétones

De nombreux exemples d'addition ont été réalisés et des structures variées sont accessibles en seulement deux étapes avec un bon rendement (Schéma II.19).⁴⁹

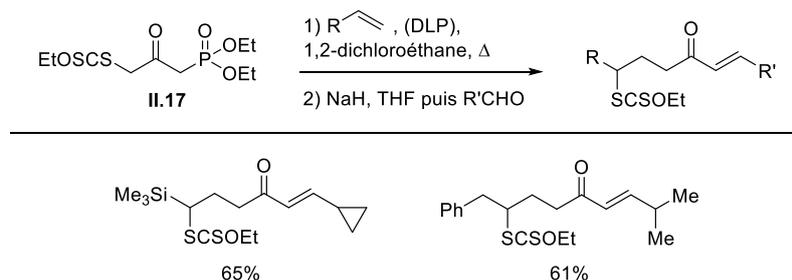


Schéma II.20 – Utilisation du xanthate **II.17** pour la synthèse de cétones α,β -insaturées

Cette stratégie a été mise en œuvre également pour la synthèse de produits naturels de la famille des Xestamines en seulement sept étapes à partir du xanthate **II.17**. La rétrosynthèse originale consiste à installer la chaîne carbonée par addition du dithiocarbonate **II.17** sur l'oléfine **II.19** puis par réaction HWE avec le dérivé de pyridine. Enfin, la réduction de la cétone insaturée permet d'obtenir les Xestamines (Schéma II.21).⁴⁹

⁴⁷ (a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61. (b) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499.

⁴⁸ (a) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733. (b) D. H. Wadsworth, O. E. Schupp, E. J. Seus, J. A. Ford, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 680.

⁴⁹ M. Corbet, M. de Greef, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 253.

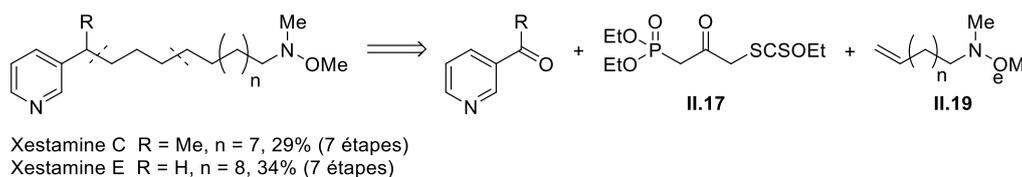


Schéma II.21 – Rétrosynthèse pour la synthèse des Xestamines C et E à partir du xanthate II.17

Dans le cas de la réaction de HWE des adduits, un résultat inattendu a permis le développement d'une synthèse de thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones.⁵⁰ En effet, la réaction étant lente, un essai a été réalisé en chauffant le milieu réactionnel. Cet hétérocycle a alors été observé. Il a ensuite été montré qu'un deuxième ajout d'hydrure de sodium entraîne la même réaction résultant d'une réaction de cyclisation suivie par une addition de thiol-Michael (Schéma II.22).

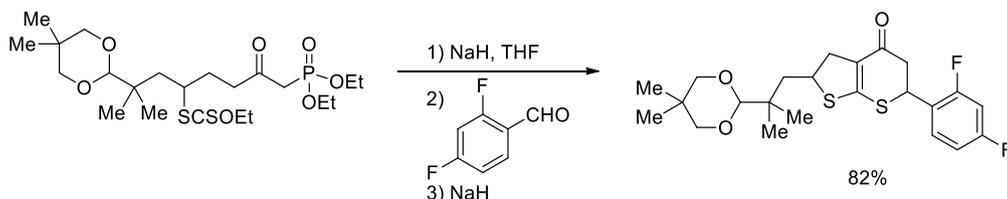


Schéma II.22 – Synthèse de thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-ones à partir d'un adduit de la réaction radicalaire du xanthate II.17

3.4 L'alkylation formelle de la cyclobutanone

Un dernier exemple particulièrement intéressant est celui de l'alkylation formelle de la cyclobutanone (Schéma II.23).

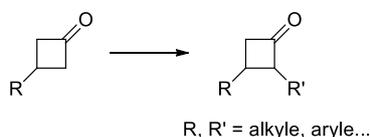


Schéma II.23 – α -Alkylation de la cyclobutanone

Les dérivés de cyclobutane sont des composés intéressants pour la synthèse, à la fois comme intermédiaires mais aussi comme molécules cibles.⁵¹ Les cyclobutanones, facilement

⁵⁰ M. Corbet, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2861.

⁵¹ Pour des revues, voir : (a) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485. (b) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449.

accessibles par exemple par cycloaddition [2+2] entre un cétène et une oléfine,⁵² sont donc des substrats de choix. Cependant, l'alkylation directe de ces composés en position α est difficile, contrairement aux plus grands cycles. Ceci est dû essentiellement à des réactions secondaires telles que l'auto-condensation des cyclobutanones en conditions basiques, ou à l'ouverture électrocyclique thermique du cycle à 4 chaînons. Cette réaction n'est donc réalisable qu'avec des électrophiles très réactifs comme l'iodure de méthyle⁵³ ou de propargyle,⁵⁴ et est facilitée par utilisation de l'hydrazone⁵⁵ ou de l'énamine⁵⁶ correspondante.

Ces contraintes, associées à l'utilisation de bases fortes ou de conditions acides, limitent l'utilisation de l'alkylation directe pour obtenir des cyclobutanones α -substituées. Ainsi, la chimie radicalaire des xanthates est apparue comme un bon candidat pour pallier ces difficultés.⁵⁷

L'idée primaire qui consistait à substituer l'atome de chlore de la chlorocyclobutanone a cependant dû être abandonnée, la réaction n'ayant tout simplement pas lieu. L'utilisation d'un meilleur groupe partant comme un atome de brome, introduit tout d'abord par traitement de la cétone au dibrome, a néanmoins permis dans un premier temps d'obtenir le xanthate **II.20** (Schéma II.24). Une méthode plus générale de formation du composé bromé grâce à l'action du *N*-bromosuccinimide a également été utilisée.⁵⁸

Cependant, une synthèse en une seule étape étant préférable, une étude plus approfondie a été réalisée. Il a finalement été montré qu'en présence d'une base comme le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) ou le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) dans le diméthylformamide, la substitution de l'atome de chlore des chlorocyclobutanones est rapide et efficace et différents xanthates ont ainsi pu être obtenus (Schéma II.25a).

⁵² Exemples : (a) L. R. Krepski, A. Hassner, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2879. (b) G. Mehta, H. S. P. Rao, *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 991. (c) L. Fitjer, M. Majewski, H. Monzó-Oltra, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8835.

⁵³ J. M. Conia, J. Gore, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 1968.

⁵⁴ A. J. Poss, R. K. Belter, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4810.

⁵⁵ (a) T. Mino, S. Masuda, M. Nishio, M. Yamashita, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2633. (b) X. Moreau, J. P. Goddard, M. Bernard, G. Lemièrre, J. M. López-Romero, E. Mainetti, N. Marion, V. Mouriès, S. Thorimbert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 43.

⁵⁶ (a) P. Dowd, W. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7163. (b) M. Medarde, J. L. López, M. A. Morillo, F. Tomé, M. Adeva, A. S. Feliciano, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8097.

⁵⁷ G. Binot, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7703.

⁵⁸ G. Binot. Thèse, Ecole Polytechnique, **2004**.

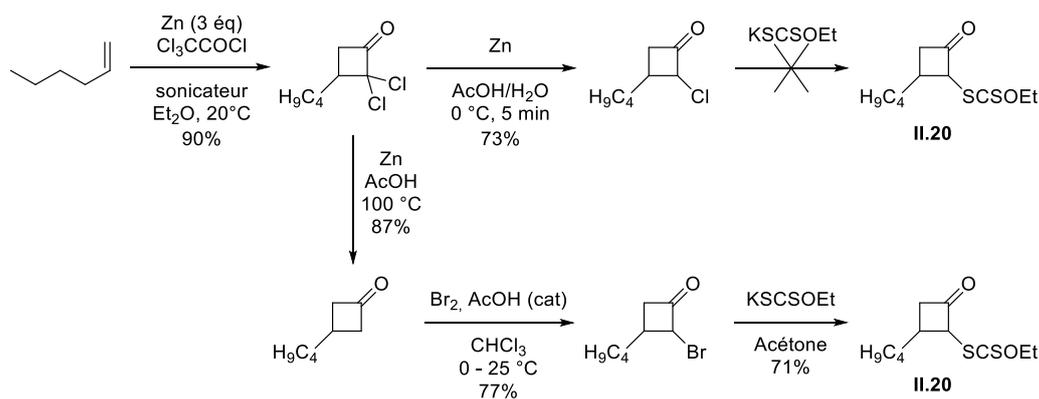
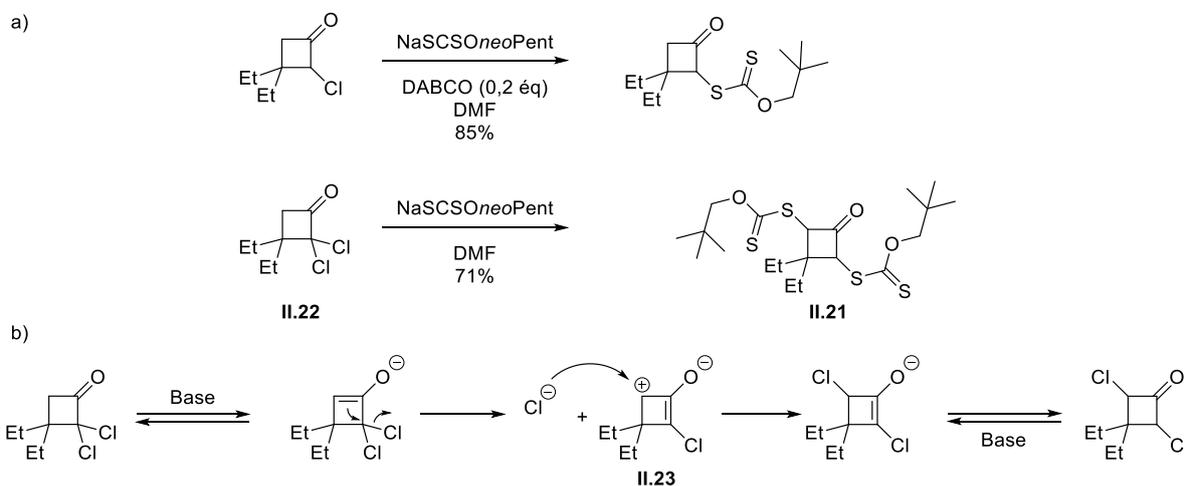


Schéma II.24 – Synthèse initiale des xanthates dérivés de cyclobutanone

Le dixanthate **II.21** peut également être obtenu à partir de la *gem*-dichlorocyclobutanone **II.22** via une *cine* isomérisation (Schéma II.25b) qui a été étudiée au laboratoire.^{36i,59} Cette isomérisation a lieu en présence d'une base et est supposée avoir lieu via le zwitterion **II.23** (aussi appelé cation oxyallylique) qui serait attaqué par le chlorure présent dans le milieu réactionnel. En réalité, la formation du dixanthate **II.21** est efficace, justement parce que le xanthate réagit avec le cation oxyallylique formé par l'action de la base (le plus souvent du DABCO ou du DBU), voire du sel de dithiocarbonate lui-même dans le cas des dichlorocyclobutanones plus acides.

Schéma II.25 – (a) Synthèses directes de xanthates à partir des chlorocyclobutanones. (b) Mécanisme supposé du réarrangement *cine*

Ces xanthates réagissent en conditions radicalaires permettant la synthèse de structures complexes en peu d'étapes. Par exemple, le tétracycle **II.24** peut être obtenu avec un bon

⁵⁹ R. Heng, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3613.

rendement à partir du xanthate **II.25** par addition radicalaire suivie d'une réaction de HWE (Schéma II.26a).⁵⁷ De même, le dixanthate **II.26** réagit par cyclisation 5-*exo* puis addition intermoléculaire du radical le plus stabilisé sur l'acétate d'allyle. Après réduction des dithiocarbonates, le produit **II.27** est obtenu avec un rendement de 21% sur trois étapes.

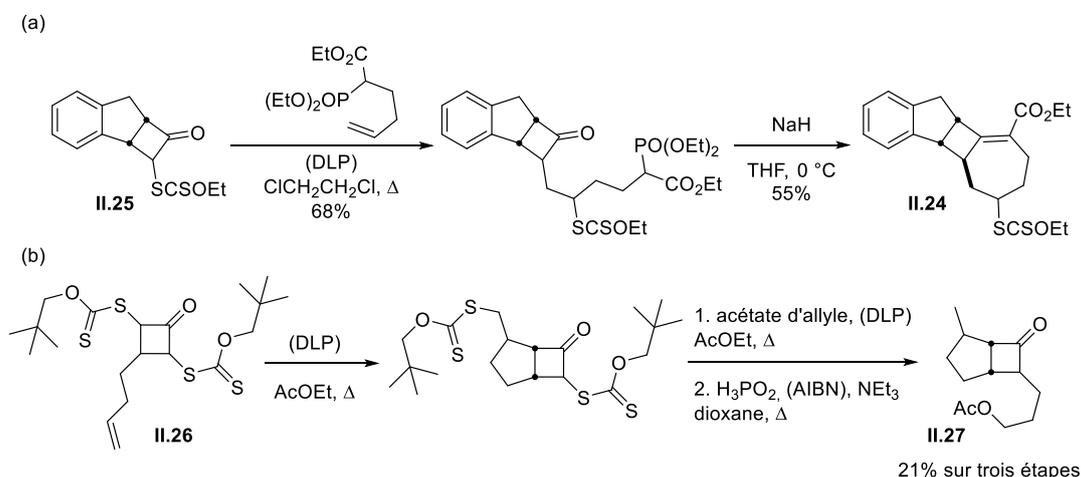


Schéma II.26 – Alkylation formelle de cyclobutanones en position α grâce à l'utilisation de la chimie radicalaire des xanthates

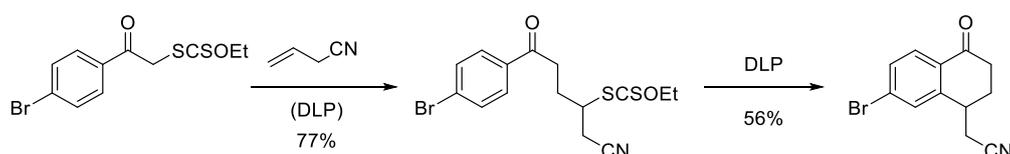
A travers ces exemples, nous avons vu que la chimie radicalaire des xanthates permet d'obtenir des produits qui résulteraient formellement d'une alkylation. L'avantage de cette stratégie est de permettre la synthèse de produits hautement fonctionnalisés dans des conditions de réaction neutres et douces. De plus, elle résout les problèmes de régiosélectivité en les ramenant à la question de la chloration ou de la bromation sélective en position α des cétones.⁶⁰

3.5 Utilisation des adduits obtenus

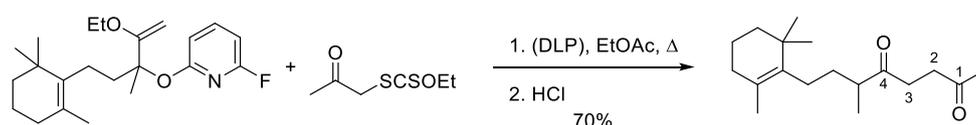
Les produits obtenus sont souvent des intermédiaires pour la synthèse rapide et simple de molécules plus complexes. Le laboratoire s'attache donc à décrire une palette de transformations, radicalaires ou ioniques, pour valoriser les nouvelles structures accessibles à l'image des exemples précédemment cités.

⁶⁰ Pour des revues sur la synthèse des halocétones, voir: (a) N. De Kimpe, R. Verhé, In *α -Haloketones, α -Haloaldehydes and α -Haloamines* John Wiley & Sons, Inc., **1988**, 1. (b) A. Erian, S. Sherif, H. Gaber, *Molecules* **2003**, 8, 793.

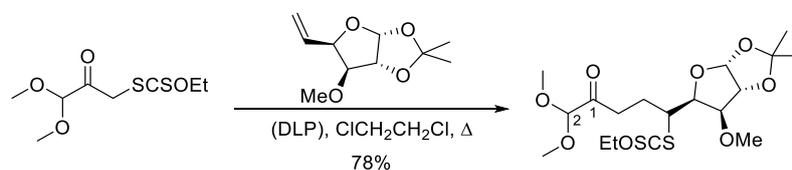
Les adduits peuvent, par exemple, être employés pour la synthèse d' α -tétralones (Schéma II.27a).⁶¹ La formation de dicétones 1,4⁶² par une séquence d'addition-fragmentation suivie de la déprotection de l'éther d'énol obtenu a également été développée (Schéma II.27b). Les céto-aldéhydes^{36f} sont quant à eux formés par simple addition du xanthate protégé correspondant (Schéma II.27c). Enfin, la synthèse de divers hétérocycles est aussi possible comme dans le cas des benzothiépines (Schéma II.27d) élaborées par aminolyse du xanthate, suivie d'une substitution aromatique nucléophile du thiol.⁶³

a) Synthèse d' α -tétralones

b) Synthèse de dicétones 1,4



c) Synthèse de céto-aldéhydes



d) Synthèse de benzothiépines

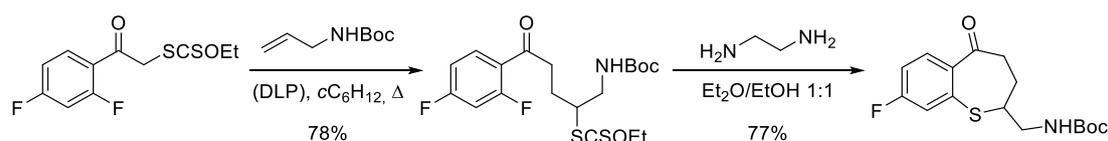


Schéma II.27 – Exemples d'utilité synthétique des adduits obtenus par addition radicalaire de xanthates α -acylés - Synthèse de structures complexes

Les xanthates dérivés des β -cétoesters **II.13** et **II.14** sont quant à eux des précurseurs d'alcynes grâce à une méthode passant par une nitrosation radicalaire qui a été développée au

⁶¹ A. Liard, B. Quiclet-Sire, R. N. Saicic, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1759.

⁶² L. Debien, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5676.

⁶³ P. Boutillier, B. Quiclet-Sire, S. N. Zafar, S. Z. Zard, *Tetrahedron-Asymmetry* **2010**, 21, 1649.

laboratoire (Schéma II.28) et qui sera discutée un peu plus loin dans ce manuscrit (Chapitre III, § 6.2).⁶⁴

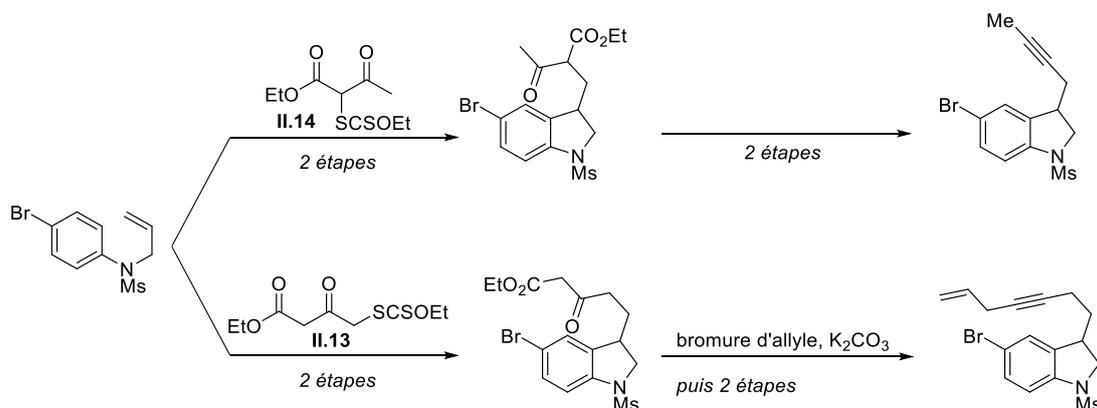


Schéma II.28 – Synthèse d'alcynes à partir des xanthates **II.13** et **II.14**

Cette stratégie a également été appliquée à des xanthates α -acylés dérivés d'esters ou d'amides mais qui ne seront pas discutés dans ce manuscrit.

Les projets présentés dans la deuxième partie de ce manuscrit s'inscrivent pleinement dans le sujet plus global de l'alkylation formelle des cétones par l'application de la chimie radicalaire des xanthates. Le but est d'explorer les limites de cette chimie en l'appliquant à des composés sensibles comme les cétones α,α -dichlorées (Chapitre IV) et les α -trifluorométhylcétones (Chapitre V). L'idée a été poussée encore plus loin et a permis d'apporter une solution pour la dialkylation formelle et régiosélective des cétones non symétriques par l'utilisation de dixanthates (Chapitre III), répondant ainsi à une des questions soulevées au début de ce chapitre (Schéma II.1, équation d).

⁶⁴ (a) P. Boutillier, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2001**, 1304. (b) Pour une revue sur le sujet, voir : S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2002**, 1555.

Deuxième Partie
Alkylation Formelle de Cétones
par Voie Radicalaire

Chapitre III

Alkylation de Cétones Non Symétriques

Ce travail a fait l'objet d'une publication :

L. Anthore-Dalio, Q. Liu, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8404.

Nous avons vu aux chapitres précédents que l'alkylation des cétones est une réaction essentielle en chimie organique mais qu'elle est parfois difficile à contrôler et les questions de régiosélectivité, chimiosélectivité et de polyalkylations ont amené les chimistes à faire preuve d'ingéniosité dans les stratégies de contrôle.

La question de la régiosélectivité devient encore plus cruciale lorsque l'on considère l' α,α' -dialkylation de cétones non symétriques (Schéma III.1).

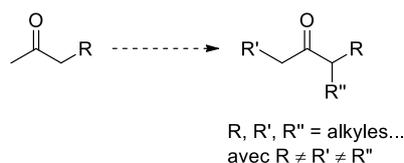


Schéma III.1 – Réaction de dialkylation différenciée d'une cétone non symétrique - Schéma général

Ce motif est présent dans des substances naturelles, en particulier dans des dérivés de terpènes, comme ceux représentés ci-après (Figure III.1). L'hormone sexuelle $\alpha 1$ (**III.1**) de *Phytophthora nicotianae*, isolée en 2005¹ a été synthétisée à plusieurs reprises par des voies reposant essentiellement sur la chimie organométallique.² Il a été montré que l'Heptaprenylcycline B (**III.2**), fabriquée par les mycobactéries *Chlorophenolicum* et *Vanbaalenii*, est certainement un produit de la métabolisation de l'heptaprenylcycline par une enzyme de type P450, monooxygénase.³ Il n'existe à ce jour pas de synthèse totale de ce composé et la stéréochimie absolue n'a pas été déterminée. Enfin, le Vitextrifolin E (**III.3**), a été isolé à partir des fruits du *Vitex Trifolia*, plus communément appelé petit poivrier, utilisés dans la médecine traditionnelle chinoise.⁴

En outre, les cétones non symétriques peuvent être des intermédiaires de synthèse, à l'image de la cétone utilisée pour la synthèse des Xestamines décrite au chapitre précédent

¹ J. Qi, T. Asano, M. Jinno, K. Matsui, K. Atsumi, Y. Sakagami, M. Ojika, *Science* **2005**, 309, 1828.

² Pour une sélection de synthèses totales, voir : (a) A. Yajima, Y. Qin, X. Zhou, N. Kawanishi, X. Xiao, J. Wang, D. Zhang, Y. Wu, T. Nukada, G. Yabuta, J. Qi, T. Asano, Y. Sakagami, *Nat. Chem. Biol.* **2008**, 4, 235. (b) S. R. Harutyunyan, Z. Zhao, T. d. Hartog, K. Bouwmeester, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, F. Govers, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, 105, 8507. (c) S.-Y. Wang, P. Song, L.-Y. Chan, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5166. (d) R. Lagoutte, P. Šebesta, P. Jiroš, B. Kalinová, A. Jirošová, J. Straka, K. Černá, J. Šobotník, J. Cvačka, U. Jahn, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8515. (e) A. P. Pulis, P. Fackler, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4382.

³ T. Sato, R. Takagi, Y. Orito, E. Ono, T. Hoshino, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2010**, 74, 147.

⁴ C.-J. Zheng, J.-Y. Zhu, W. Yu, X.-Q. Ma, K. Rahman, L.-P. Qin, *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 287.

(Chapitre II, § 3.3). De nombreuses méthodes ont donc été développées pour pouvoir réaliser la dialkylation (Schéma III.1), mais souvent par l'utilisation de moyens détournés comme la synthèse d'alcools qui sont ensuite réoxydés.^{2c}

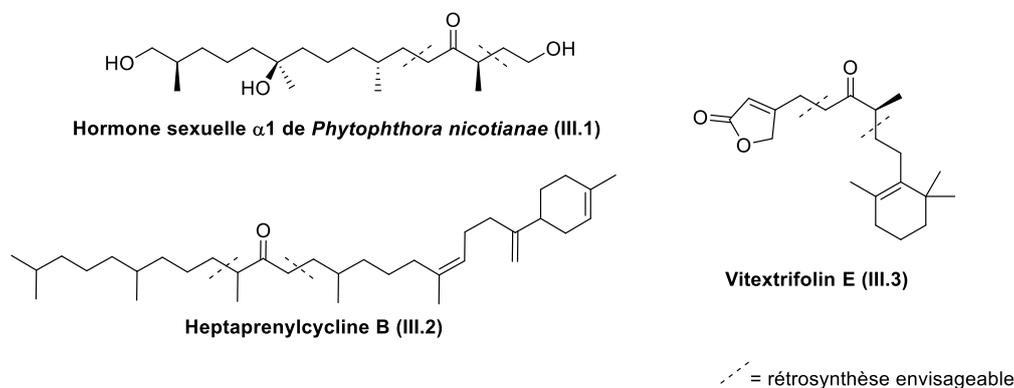


Figure III.1 – Exemples de composés naturels contenant une cétone non symétrique

L'une d'entre elles, plus directe, reposant sur la chimie radicalaire des xanthates, a été développée au cours de cette thèse.

1 Synthèse de cétones non symétriques par voie ionique

L'alkylation des cétones a été décrite en détail au chapitre précédent. Cependant, des stratégies particulières ont été développées pour essayer de contrôler la dialkylation distale et non symétrique des cétones non symétriques. La synthèse acétoacétique (Chapitre II, § 1.3) peut par exemple apporter une solution, le contrôle se faisant grâce à la différence de pKa des protons en position α et α' de la cétone. Cependant, cette réaction a essentiellement été utilisée pour l'alkylation régiosélective de l'acétone et peu pour les cétones non symétriques.

1.1 Enolates et régiosélectivité

Nous avons vu précédemment que l'alkylation des énolates est un des procédés les plus utilisés pour alkyler les cétones (Chapitre II, § 1.1). Bien que l'emploi de bases fortes dans des conditions cryogéniques limite leurs applications à des substrats simples, de nombreuses

études ont été conduites pour les obtenir en contrôlant la régiosélectivité et la stéréosélectivité des réactions.

En particulier, la discrimination entre l'énolate cinétique, le moins substitué, et l'énolate thermodynamique, le plus substitué, pour contrôler la régiosélectivité de la réaction a été intensivement examinée (Schéma III.2). Stork a tout d'abord démontré la possibilité de former de manière régiosélective des énolates de lithium qui réagissent directement sans équilibration.⁵ Cette découverte a ouvert un vaste domaine de recherche sur la formation régiosélective de ces énolates.⁶ En particulier, le groupe de House a étudié les influences des conditions réactionnelles dans une série de publications intitulées « Chemistry of Carbanions »⁷ et publié par exemple des procédures pour la benzylation sélective de la 2-méthylcyclobutanone.⁸

De nombreuses méthodes existent aujourd'hui mais les règles générales restent les mêmes.

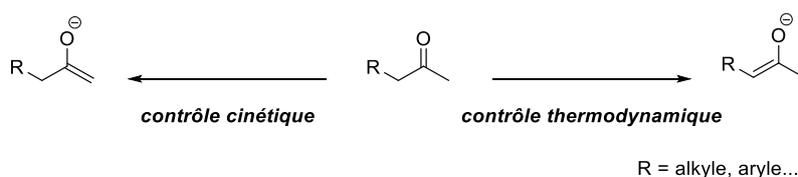


Schéma III.2 – Formation de l'énolate d'une cétone non symétrique sous contrôle cinétique ou thermodynamique

Les énolates cinétiques, les moins substitués, sont généralement formés par addition de la cétone sur une base forte comme le LDA, dans des solvants aprotiques comme le THF et à basse température, typiquement $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Une élévation de température, des cations moins covalents que le lithium comme le sodium ou le potassium ou bien des solvants protiques dont le pKa est de l'ordre de 20 ou en-deçà favorisent quant à elles une équilibration de l'énolate vers sa forme thermodynamique la plus substituée. Ces conditions sont dites équilibrantes.

⁵ G. Stork, P. Rosen, N. L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2965.

⁶ Pour des revues sur le sujet, voir : (a) G. Stork, *Pure Appl. Chem.* **1975**, 43, 553. (b) J. d'Angelo, *Tetrahedron* **1976**, 32, 2979.

⁷ Voir par exemple : (a) H. O. House, V. Kramar, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3362. (b) H. O. House, M. Gall, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2361.

⁸ M. Gall, H. O. House, *Org. Synth.* **1972**, 52, 39.

De même, la formation régiosélective d'éthers d'énols silylés a été étudiée et utilisée,⁹ essentiellement dans des réactions de type Mukaiyama.¹⁰ Les analogues azotés comme les énamines et les hydrazones réagissent quant à elles essentiellement du côté le moins substitué.¹¹

Ces stratégies de contrôle ont aujourd'hui été poussées encore plus loin et appliquées à la synthèse stéréosélective. En effet, des énolates métalliques trisubstitués peuvent être obtenus avec une stéréochimie bien définie, même dans des systèmes acycliques.¹²

1.2 Dialkylation non symétrique des dithianes

Récemment, d'autres approches modulaires à la synthèse de cétones non symétriques ont été décrites. Seulement elles s'éloignent largement de la réaction d'alkylation, bien que les produits restent similaires.¹³ L'une d'entre elles repose sur la mise en œuvre de la chimie des dithianes décrite initialement par Corey et Seebach dans les années 60.¹⁴ Smith a ainsi associé la stratégie « d'Umpolung » de la chimie des dithianes, consistant à rendre le carbone d'un aldéhyde nucléophile, à celle du réarrangement de Brook [1,4] pour synthétiser des cétones non symétriques.¹⁵

Cette idée avait déjà été développée peu de temps avant pour la synthèse de cétones symétriques dans le groupe de Tietze en 1994. Ainsi, après déprotonation par une base forte, le dithiane peut attaquer un époxyde. Le réarrangement de Brook a ensuite lieu, facilité par la complexation du lithium par l'éther couronne. L'anion formé peut ensuite attaquer un deuxième équivalent d'époxyde. Après hydrolyse, déprotection de l'alcool puis de la cétone,

⁹ (a) M. T. Reetz, W. F. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 48. (b) M. T. Reetz, S. Hüttenhain, F. Hübner, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 217. Pour des revues, voir : (c) J. K. Rasmussen, *Synthesis* **1977**, *1977*, 91. (d) M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 96.

¹⁰ Pour des exemples de synthèses régiosélectives d'éthers d'énols silylés, voir : (a) G. Stork, P. F. Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462. (b) G. Stork, P. F. Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4464. (c) H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324.

¹¹ P. Wyatt, S. Warren, *Organic synthesis: strategy and control*. John Wiley & Sons, **2007**.

¹² Y. Minko, I. Marek, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12597.

¹³ (a) S. T. Heller, J. N. Newton, T. Fu, R. Sarpong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9839. (b) C. C. Le, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11938. (c) O. S. Shneider, E. Pisarevsky, P. Fristrup, A. M. Szpilman, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 282.

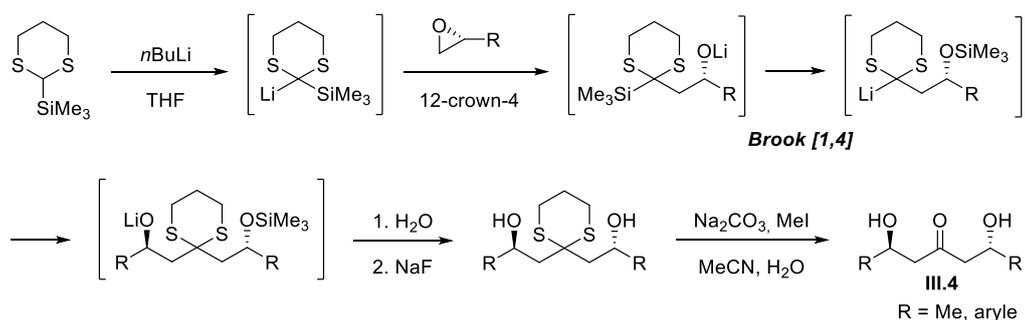
¹⁴ (a) E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 1075. (b) E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 1077.

¹⁵ A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77.

le composé **III.4** est obtenu. Il correspond formellement à une cétone dialkylée (Schéma III.3a).¹⁶

Smith a adapté la méthode pour réaliser une synthèse non symétrique grâce à l'addition séquentielle de deux époxydes différents. Celle-ci a été rendue possible par l'utilisation de HMPA permettant d'accélérer significativement le réarrangement de Brook. Les rendements ont également été améliorés par le remplacement du groupement trimethylsilyle par un *tert*-butyldimethylsilyle, plus robuste (Schéma III.3b).¹⁷

(a) Tietze



(b) Smith

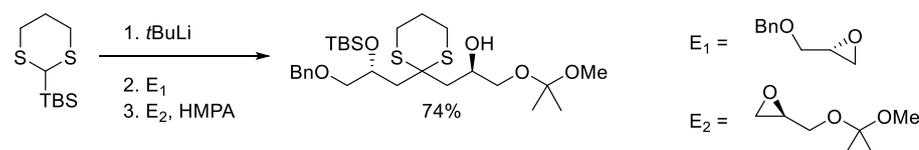


Schéma III.3 – Dialkylations symétrique (a) et non symétrique (b) de dithianes décrites respectivement par les groupes de Tietze et Smith

Cette stratégie, appelée « Anion Relay Chemistry (ARC) », a été appliquée dans plusieurs synthèses totales formelles comme celle de la (+)-mycotocin A où elle permet de coupler cinq fragments en une seule étape, construisant ainsi le squelette du polyalcool C(16-28) (Schéma III.4).¹⁸

Bien que les produits obtenus soient des cétones non symétriques et que ces résultats soient extrêmement intéressants, ils s'éloignent néanmoins de la problématique d'une alkylation régiosélective de ces cétones non symétriques.

¹⁶ L. F. Tietze, H. Geissler, J. A. Gewert, U. Jakobi, *Synlett* **1994**, 1994, 511.

¹⁷ A. B. Smith, A. M. Boldi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6925. Pour des revues, voir : (a) A. B. Smith, C. M. Adams, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 365. (b) A. B. Smith, W. M. Wuest, *Chem. Commun.* **2008**, 5883.

¹⁸ A. B. Smith, S. M. Pitram, *Org. Lett.* **1999**, 1, 2001.

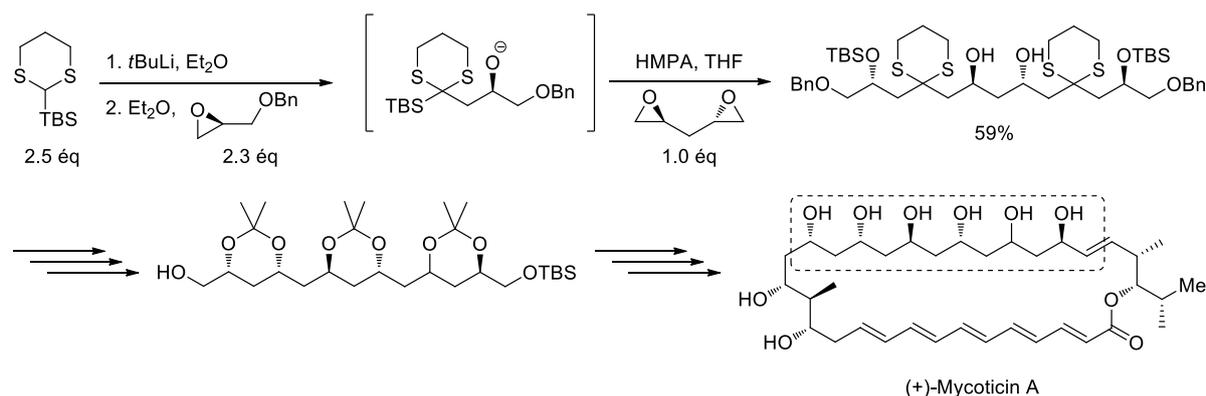


Schéma III.4 – Synthèse du fragment C(16-28) de la Mycotin A par application de la méthode ARC

2 La dialkylation formelle de cétones à l'aide des xanthates – Précédents

Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, la chimie radicalaire des xanthates peut apporter une solution originale, sélective et douce à l'alkylation formelle des cétones.

La dialkylation symétrique de l'acétone a également été rendue possible par l'utilisation du dixanthate symétrique **III.5** (Schéma III.5), synthétisé à partir de la dichloroacétone.¹⁹

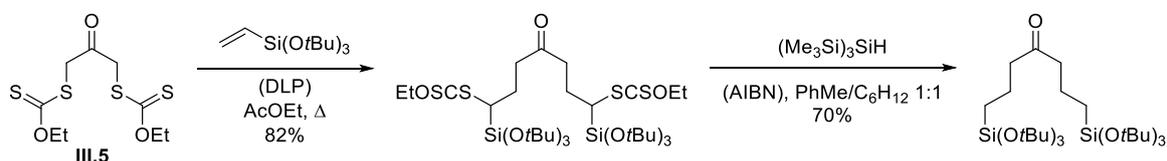


Schéma III.5 – Dialkylation symétrique de l'acétone par application de la chimie radicalaire des xanthates

De même, nous avons vu que la dialkylation non symétrique de l'acétone est possible grâce au xanthate de chloroacétone **III.6** (Chapitre II, § 3.2). Cette synthèse est réalisée en quatre étapes. La première addition est effectuée puis l'atome de chlore est déplacé par le sel de xanthate. La deuxième addition peut ensuite avoir lieu et l'acétone formellement alkylée est obtenue après réduction radicalaire des groupements dithiocarbonates (Schéma III.6).²⁰

Dans ce cas, la deuxième addition est particulièrement intéressante. En effet, bien que le composé **III.7** présente deux fonctions xanthates, une seule réagit avec l'oléfine. Ce résultat est dû à la différence de stabilité des deux radicaux qui peuvent être engendrés. En effet, l'un

¹⁹ B. Quiclet-Sire, Y. Yanagisawa, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2324.

²⁰ M. de Greef, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1773.

est un radical alkyle ou en position α d'un atome d'oxygène selon le substituant R^1 , tandis que le second est stabilisé en position α du carbonyle.

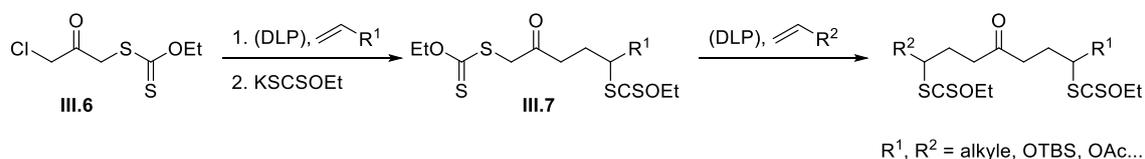


Schéma III.6 – Dialkylation non symétrique de l'acétone par application de la chimie radicalaire des xanthates

Nous avons vu précédemment qu'un radical en position α d'un carbonyle est plus stabilisé qu'un radical alkyle secondaire ou en position α d'un hétéroatome (Chapitre I, § 2.3). Bien que cette différence de stabilité ne soit que de quelques kilocalories par mole, elle apparaît comme suffisante pour réaliser l'addition dans une seule direction.

Dans ce chapitre, nous avons donc approfondi cette étude et cherché à appliquer ces résultats à la dialkylation des cétones non symétriques.

3 Principe général

L'idée était de synthétiser des cétones non symétriques comportant deux xanthates, l'un en position α et l'autre en position α' (Schéma III.7).

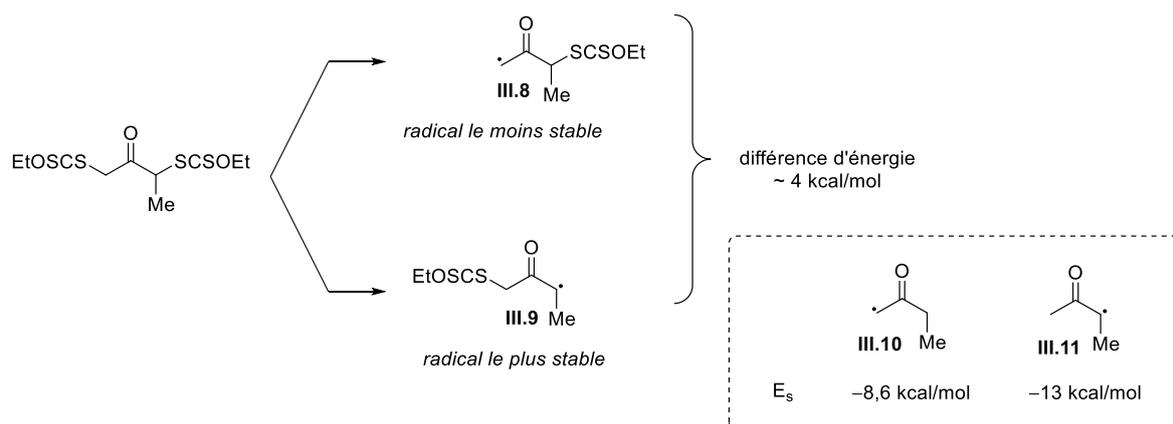


Schéma III.7 – Formation de deux radicaux de stabilité différente à partir d'un dixanthate. Energies de stabilisation (E_s) pour les radicaux modèles **III.8** et **III.9** calculées par DFT (modèle ROMP2)²¹

Ces deux xanthates permettront d'engendrer deux radicaux de stabilités différentes **III.10** et **III.11**, différence qui devrait autoriser un contrôle fin de la régiosélectivité de la réaction. Par exemple, la substitution par un simple méthyle devrait entraîner une stabilisation

par hyperconjugaison du radical de l'ordre de 4 kcal/mol par rapport au radical non substitué (Chapitre I, § 2.3).²¹

Si nous considérons à nouveau le mécanisme de l'addition radicalaire des xanthates (Chapitre I, § 4.2) et que nous implémentons ce nouveau paramètre, nous obtenons les équilibres représentés ci-après (Schéma III.8).

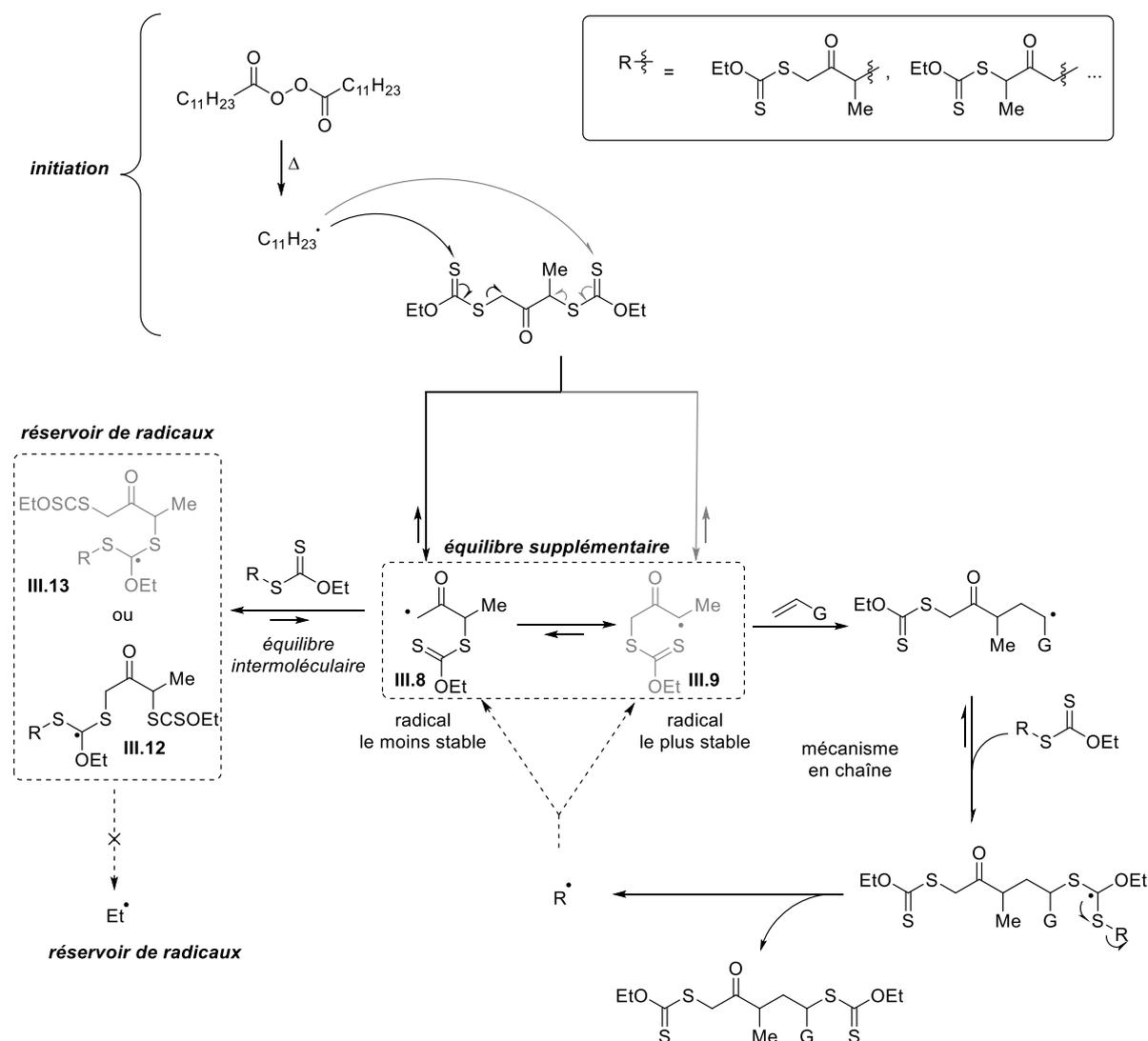


Schéma III.8 – Mécanisme d'addition radicalaire des dixanthates – Mise en évidence d'un équilibre supplémentaire

Ainsi, l'initiateur radicalaire peut s'additionner indifféremment sur les deux xanthates de la molécule et former par fragmentation un des deux radicaux III.10 ou III.11. Ces deux

²¹ Voir (a) H. Zipse, In *Radicals in Synthesis I*, (Ed. Gansäuer), Springer, Berlin, Heidelberg, **2006**, 163. (b) J. Hioe, H. Zipse, *Org. Biomol. Chem* **2010**, 8, 3609.

radicaux vont ensuite entrer dans le mécanisme classique de la chimie radicalaire des xanthates. La réaction de ces radicaux avec un autre xanthate va aboutir à la formation d'espèces « réservoir » **III.12** et **III.13**. D'autre part, les radicaux engendrés pourront réagir avec l'oléfine via le mécanisme en chaîne pour former le produit désiré.

Néanmoins, les radicaux **III.10** et **III.11** peuvent également réagir de manière intramoléculaire pour former une nouvelle espèce « réservoir ». Cette réaction de cyclisation *6-endo-trig*, plus rapide d'après les constantes cinétiques, sera certainement le chemin réactionnel préféré dans ce cas (Schéma III.9).

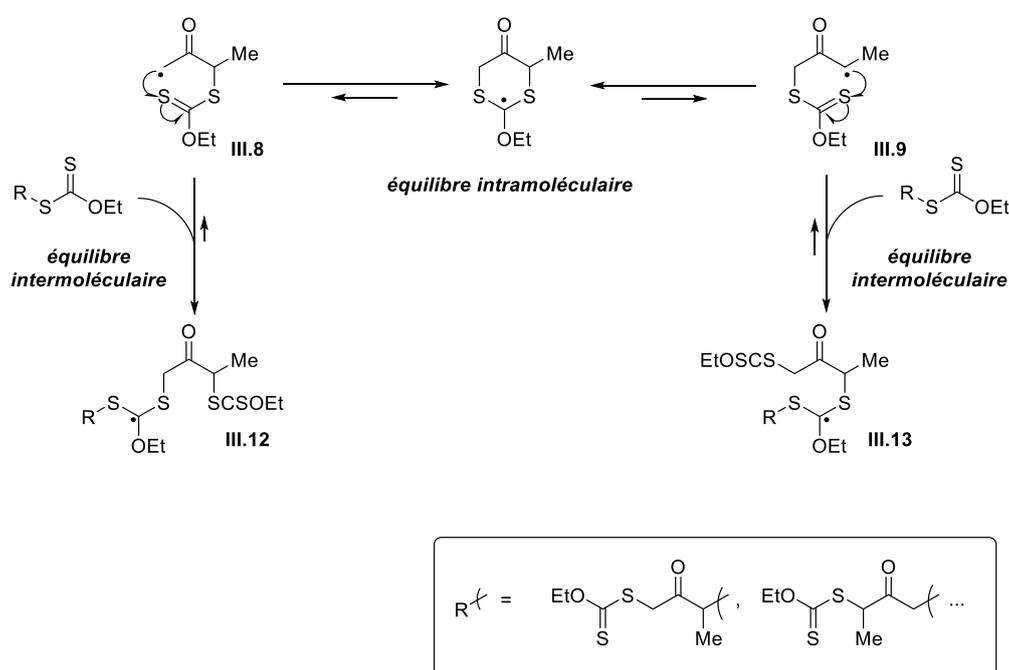


Schéma III.9 – Equilibres intra- et intermoléculaires mis en jeu dans la réaction d'addition radicalaire des dioxanthates

D'après la loi d'Arrhenius et la différence de stabilité des radicaux **III.10** et **III.11**, la quantité de radicaux **III.11**, bien que faible, sera au moins 1000 fois supérieure à celle des radicaux **III.10**. La probabilité que ce radical réagisse avec l'oléfine présente dans le milieu est donc au moins 1000 fois plus élevée. Il en résulte que la première alkylation formelle devrait se faire uniquement dans la direction du radical le plus stable **III.11**.

La deuxième addition est ensuite régie par le même principe, le radical α -acylé **III.14** étant cette fois-ci le radical le plus stable par comparaison avec le nouveau radical secondaire **III.15** (Schéma III.10). L'équilibre sera dans ce cas certainement intermoléculaire, la

cyclisation 8-*endo* étant bien plus lente que la cyclisation 6-*endo* décrite dans l'addition précédente.

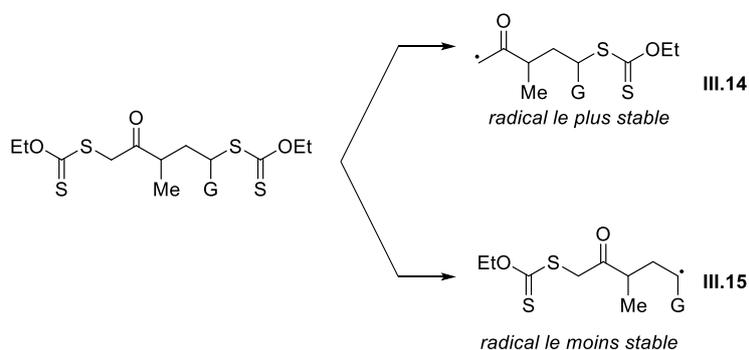


Schéma III.10 – Radicaux engendrés à partir des xanthates lors de la seconde addition radicalaire – Stabilités relatives

Après réduction radicalaire, la cétone formellement dialkylée **III.16** devrait donc être obtenue (Schéma III.11).

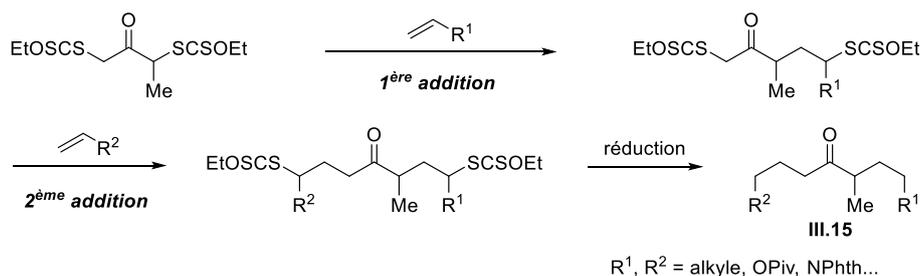


Schéma III.11 – Schéma général de la dialkylation formelle d'une cétone non symétrique par la chimie radicalaire des xanthates

Cette stratégie a donc été étudiée et nous avons cherché à vérifier si les équilibres et les différences de stabilité décrites ci-dessus permettent réellement d'alkyler formellement les cétones non symétriques.

Ce projet a été conduit en collaboration avec le Dr Qiang Liu qui a développé les premières expériences.

4 Synthèse de dixanthates

Pour tester notre hypothèse, nous avons donc synthétisé plusieurs xanthates **III.17a–e** (Figure III.2). Les différents substituants ont été choisis à la fois pour la preuve de concept mais aussi pour leur intérêt synthétique.

Les xanthates **III.17a** et **III.17b** permettent ainsi de vérifier si un simple groupement alkyle stabilise suffisamment le radical α -acylé secondaire par rapport au primaire. De plus, ces composés peuvent permettre d'accéder à la synthèse des terpènes, dans lesquels les motifs méthyle et isopropyle sont très présents.

Les xanthates **III.17c–e** ont été quant à eux choisis pour démontrer que cette chimie peut être appliquée à des groupements polaires et qu'elle permet également d'obtenir des structures difficilement accessibles par alkylation directe.

De plus, le xanthate **III.17c** contient une α -aminocétone, un motif particulièrement utile en chimie médicinale.²² Le monoxanthate substitué par un phthalimide et une cétone a en outre prouvé sa capacité à s'additionner sur des oléfines.²³

Le xanthate **III.17e** représente quant à lui la combinaison des deux xanthates **II.13** et **II.14** (Chapitre II, § 2) et devrait ainsi permettre l'alkylation en position 2 et 4 du β -cétoster, avec une réactivité inverse de celle des règles de Hauser, la position 2 devant réagir plus vite que la position 4 dans le cas des dixanthates.

Enfin, ces cinq xanthates pourront donner une idée de l'importance de l'encombrement stérique comme dans le cas du dérivé isopropyle, ou celle de la substitution par un groupement électrodonneur ou électroattracteur qui stabilise plus ou moins le radical.²¹

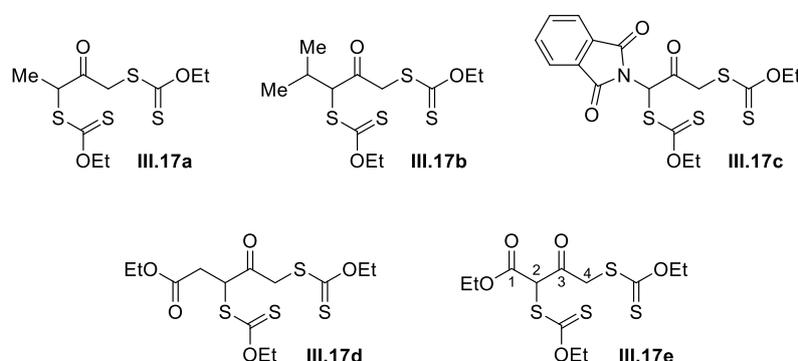


Figure III.2 – Dixanthates **III.17a** – **III.17e** synthétisés au cours du projet.

Ces différents composés ont tous été préparés par substitution avec le sel de dithiocarbonate à partir des dérivés halogénés correspondants dont les synthèses, déjà décrites, ont été étudiées attentivement dans ce projet.

²² Pour une sélection de molécules biologiquement actives contenant ce motif, voir : (a) P. C. Meltzer, D. Butler, J. R. Deschamps, B. K. Madras, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1420. (b) M. C. Myers, Wang, J. A. Iera, J.-k. Bang, T. Hara, S. i. Saito, G. P. Zambetti, D. H. Appella, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6152. (c) F. I. Carroll, B. E. Blough, P. Abraham, A. C. Mills, J. A. Holleman, S. A. Wolckenhauer, A. M. Decker, A. Landavazo, K. T. McElroy, H. A. Navarro, M. B. Gatch, M. J. Forster, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6768.

²³ N. D. M. Tran, S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3251.

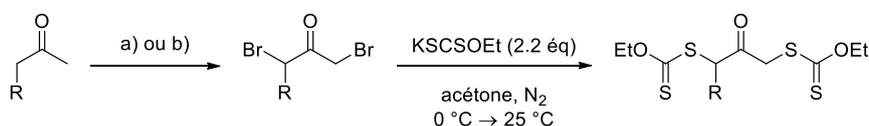
4.1 Synthèses des xanthates **III.17a** et **III.17b** dérivés d'alkyles cétones

Les xanthates de méthyle **III.17a** et d'isopropyle **III.17b** ont été obtenus à partir des cétones correspondantes, respectivement la butan-2-one et la 4-méthylpentan-2-one.

La dibromation a été décrite dans la littérature avec du dibrome dans l'acide acétique glacial²⁴ et a été reproduite par le Dr Qiang Liu. Le xanthate a ensuite été obtenu par substitution nucléophile du xanthate de potassium sur les atomes de brome. En présence d'un léger excès du sel dans l'acétone, le produit désiré est obtenu avec un rendement global de 40% (Tableau III.1, entrée 1).

Une autre procédure, nécessitant deux équivalents de tribromure de pyridinium,²⁵ plus facile à utiliser sur de petites quantités, a ensuite été développée. Le dibromé a été par la suite introduit sans purification intermédiaire dans la deuxième étape pour donner le dixanthate **III.17a** avec un rendement sur deux étapes de 67% sur une échelle de 40 mmol (Tableau III.1, entrée 2). Cette méthode a également permis de préparer le dixanthate **III.17b** avec un rendement sur deux étapes de 48% (Tableau III.1, entrée 3).

Tableau III.1 – Synthèse des xanthates **III.17a** et **III.17b**. Conditions : (a) Br₂ 2 éq, AcOH, 25 °C (b) PyrHBr₃ 2 éq, AcOH, 25 °C



Entrée	R	Conditions	Rendement
1	Me	a	40%
2	Me	b	67%
3	<i>i</i> Pr	b	48%

Une tentative pour obtenir le produit monosubstitué **III.18** a également été effectuée. En effet, il pourrait être intéressant de pouvoir inverser l'ordre dans la régiosélectivité des additions sur les oléfines. Le monoxanthate **III.18** permettrait ainsi de faire une addition via le radical le moins stable puis le deuxième atome de brome pourrait être substitué par un groupe xanthate pour effectuer la deuxième addition.

²⁴ N. De Kimpe, L. D'Hont, L. Mones, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3183.

²⁵ A. Arrieta, I. Ganboa, C. Palomo, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 939.

Cependant, en présence d'un seul équivalent de sel de xanthate, un mélange du monoxanthate **III.18**, du dibromé **III.19** et du dixanthate **III.17b** en proportion 7:2:1²⁶ est obtenu (Schéma III.12). Suivie par CCM, la réaction a même montré que le dixanthate **III.17b** est déjà présent après 5 minutes de réaction.

Ainsi, bien que le deuxième atome de brome soit plus encombré, la deuxième substitution a lieu avant la fin de la première, sans doute aidée par la présence du premier xanthate qui peut déstabiliser la liaison C–Br restante, voire même former un intermédiaire cyclique.

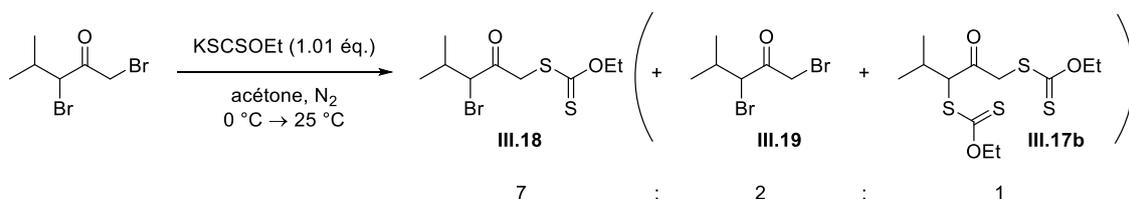


Schéma III.12 – Essai de synthèse du monoxanthate **III.18**

Une étude approfondie des conditions réactionnelles pourrait peut-être résoudre ce problème. Une piste qui pourrait être envisagée est d'employer l'eau comme solvant, cette stratégie ayant déjà abouti à l'obtention du xanthate de α -chloroacétonyle **III.6** (Chapitre II, § 3.2).²⁷

4.2 Xanthate **III.17c** dérivé d' α -aminocétone

Le dixanthate dérivé d' α -aminocétone **III.17c** a été préparé selon le même schéma que les dixanthates précédents par le Dr Qiang Liu.

La synthèse du *N*-phthalimide d'acétonyle **III.20** a été réalisée par la réaction de Gabriel.²⁸ La bromation, déjà décrite avec du dibrome dans le tétrachlorure de carbone,²⁹ a été effectuée en présence de deux équivalents de tribromure de pyridinium. Ce réactif avait en effet déjà été utilisé avec succès pour la monobromation d' α -aminocétones.³⁰ Le composé dibromé **III.21** a pu être obtenu dans des conditions non optimisées avec un rendement de

²⁶ Ces proportions ont été déterminées par intégration du spectre RMN ¹H du brut réactionnel.

²⁷ O. Bergeot, C. Corsi, M. El Qacemi, S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem* **2006**, *4*, 278.

²⁸ S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2224. Pour l'utilisation du DMF comme solvant pour la réaction, voir : J. C. Sheehan, W. A. Bolhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2786.

²⁹ M. A. Walters, H. R. Arcand, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1478.

³⁰ N. D. M. Tran, S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem* **2014**, *12*, 3251.

40%. Enfin, la substitution nucléophile donne le dixanthate **III.17c** avec un rendement de 87% (Schéma III.13).

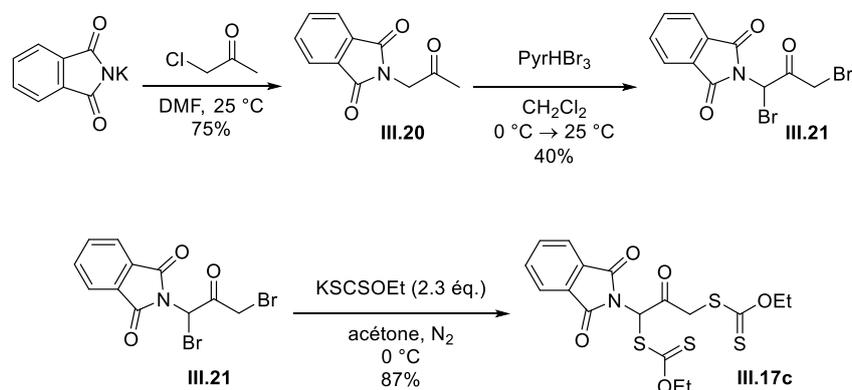


Schéma III.13 – Synthèse du dixanthate dérivé d'α-aminocétone

4.3 Xanthate **III.17d** dérivé de l'acide lévulinique

Le lévulinate d'éthyle, dérivé de l'acide lévulinique, a tout d'abord été traité avec 2,2 équivalents de dibrome dans l'éther diéthylique pour réaliser la dibromation, comme décrit dans la littérature.³¹ Cependant, cette méthode n'a pas donné entière satisfaction, le composé dibromé **III.22** étant contaminé par le composé tribromé **III.23** (Tableau III.2, entrée 1), caractérisé par un pic aux alentours de 6.5 ppm en RMN du proton, correspondant au proton de la partie *gem*-dibromée. Malheureusement, ces produits sont difficilement séparables par chromatographie.

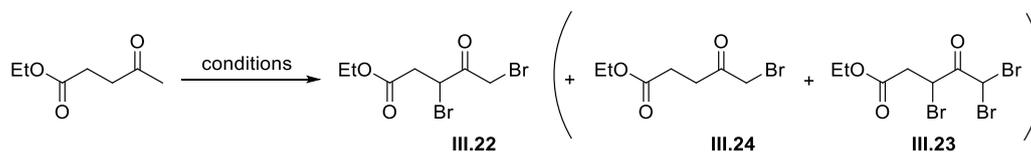
Cette réaction a donc été répétée avec seulement 2,05 équivalents d'agent bromant, une première fois avec le dibrome (Tableau III.2, entrée 2), une seconde avec du tribromure de pyridinium (Tableau III.2, entrée 3). Dans les deux cas, un mélange a de nouveau été obtenu, contenant cette fois-ci du composé mono, di et tribromé.

Aucune de ces méthodes n'ayant apporté entière satisfaction, la purification du composé bromé par chromatographie a donc dû être effectuée. La fraction pure isolée correspond à un rendement de 21% après bromation par le dibrome (Tableau III.2, entrée 2). Ce résultat nous permettant d'obtenir suffisamment de précurseur, la réaction n'a pas été optimisée. Cependant, si l'on considère le travail de Reißig, cette synthèse devrait être possible avec un

³¹ R. Zimmer, M. Collas, M. Roth, H. U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 709.

rendement quasiment quantitatif. Un problème de contrôle de la température qui doit être maintenue à $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ peut être à l'origine de cette différence de résultat.

Tableau III.2 – Essais de bromation du levulinate d'éthyle – Rapports relatifs déterminés par RMN ^1H du brut réactionnel



Entrée	Conditions	III.22	III.24	III.23
1	Br_2 (2,2 éq.), Et_2O	60%	–	40%
2	Br_2 (2,05 éq.), Et_2O	78%	7%	15%
3	PyrHBr_3 (2,05 éq.), AcOH	85%	10%	5%

Plutôt que d'optimiser la réaction de bromation, nous avons également effectué quelques essais consistant à utiliser le mélange du di et tribromé (Tableau III.2, entrée 1).

La première stratégie a consisté à introduire le mélange dans les conditions réactionnelles de substitution. Compte-tenu du pouvoir réducteur non négligeable du sel de xanthate,³² la partie *gem*-dibromée devrait pouvoir être réduite en employant un excès de ce sel.

Cette voie a permis d'obtenir le dixanthate **III.17d** avec une pureté de 90%, déterminée par RMN ^1H et un rendement de l'ordre de 70% si le mélange était composé uniquement du dérivé monobromé (Schéma III.14). Cependant, il est connu que des impuretés peuvent potentiellement inhiber la réaction radicalaire.³³ La pureté du xanthate doit ainsi être grande et ce résultat n'est donc pas entièrement satisfaisant.

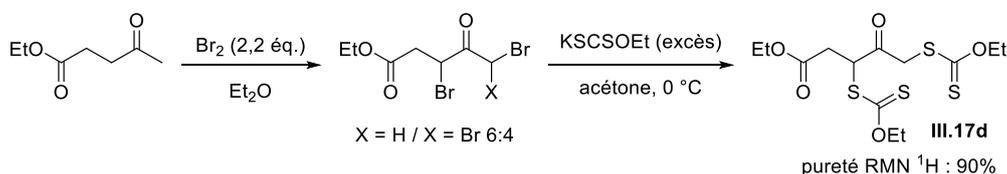


Schéma III.14 – Première synthèse du xanthate dérivé de l'acide lévulinique – Problème de polybromation

³² Pour une étude du potentiel redox standard du couple $(\text{ROSCS})_2/\text{ROSCS}^-$ avec $\text{R} = \text{alkyle}$, voir : D. S. Kim, S. E. Kuh, K. S. Moon, *Geosystem Eng.* **2000**, 3, 30.

³³ Par exemple, pour inhiber la polymérisation du styrène dans les bouteilles de monomères commercialisées, seul 0.005% de 4-*tert*-catéchol suffit. (données Sigma-Aldrich)

La seconde stratégie étudiée a été de réduire le produit tribromé pour obtenir uniquement le composé dibromé **III.22** à partir du mélange. Cependant, les réducteurs testés ont soit dégradé totalement le produit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ en milieu basique,³⁴ Fe dans AcOH, Tableau III.3, entrées 1 et 2) ou les conditions étaient trop douces comme avec $\text{HPO}(\text{OEt})_2$ ³⁵ et le produit tribromé, bien que lentement consommé, était toujours présent dans des proportions non négligeables (environ 15% en RMN ^1H).

Tableau III.3 – Essais de réduction du mélange des composés bromés **III.22** et **III.23**

X = H / X = Br 6:4

Entrée	Réducteur	Produits observés
1	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$	 seul produit détecté
2	Fe, AcOH	 produit majoritaire
3	$\text{HPO}(\text{OEt})_2, \text{NEt}_3$	 réduction très lente (pas de consommation totale) X = H / X = Br 85:15

Le dixanthate **III.17d** a finalement été préparé à partir du composé dibromé pur obtenu après chromatographie avec un excellent rendement de 93% (Schéma III.15), mais avec un rendement sur deux étapes de 19%, compte-tenu des difficultés de purification du composé dibromé (Tableau III.2, entrée 2).

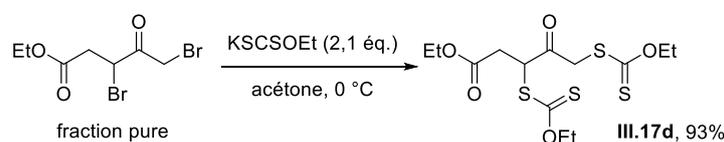


Schéma III.15 – Synthèse du dixanthate **III.17d** à partir du dibromé pur

³⁴ Braun.

³⁵ Z. Diwu, C. Beachdel, D. H. Klaubert, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4987.

4.4 Xanthate **III.17e** dérivé de β -cétoester

Le dernier dixanthate, dérivé de l'acétoacétate d'éthyle, a été synthétisé à partir du dérivé chloré **III.25**, commercial. La première étape correspond cette fois-ci à la chloration par traitement avec le chlorure de sulfuryle, décrite dans la littérature.³⁶ La deuxième étape est à nouveau une substitution nucléophile par le xanthate de potassium.

Cette séquence permet d'obtenir le dixanthate désiré avec un rendement global satisfaisant de 77% sur deux étapes.

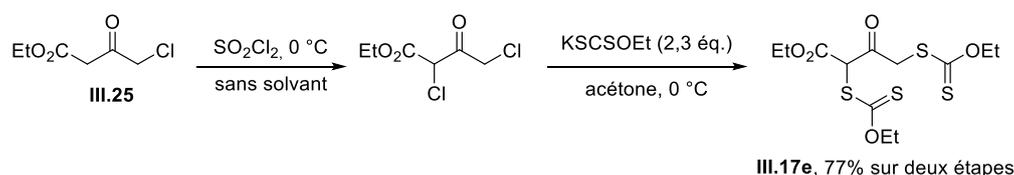


Schéma **III.16** – Synthèse du dixanthate **III.17e** dérivé de β -cétoester

5 Les additions radicalaires

Avec ces xanthates en main, nous avons pu vérifier les hypothèses formulées précédemment quant à leur addition radicalaire sur différentes oléfines.

5.1 Etudes préliminaires

Les premières expériences ont montré qu'une simple substitution par un groupement méthyle permet de discriminer suffisamment entre les deux radicaux pour faire l'addition de manière régiosélective (Schéma **III.17**).

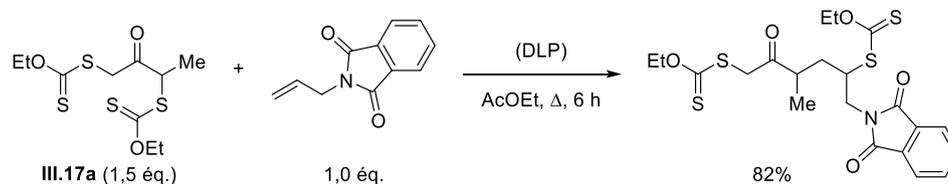
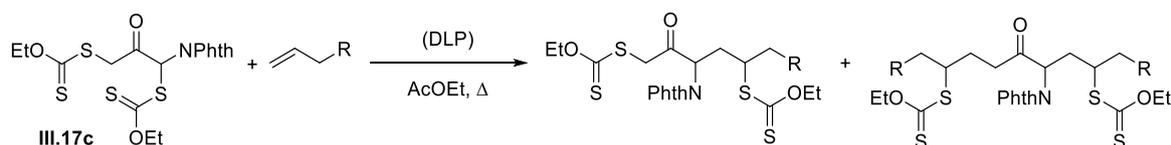


Schéma **III.17** – Première addition radicalaire régiosélective

³⁶ R. C. Reid, M.-K. Yau, R. Singh, J. Lim, D. P. Fairlie, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11914.

L'oléfine doit cependant être utilisée en défaut dans cette première réaction pour éviter qu'une deuxième alkylation n'ait lieu comme lors de l'addition du dixanthate **III.17c** sur l'acétate d'allyle (Tableau III.4).

Tableau III.4 – Oléfine en excès ou en défaut dans la première addition - Corrélation avec les proportions de produits monoalkylés et dialkylés



Entrée	R	Equivalents d'oléfine	Produit monoalkylé	Produit dialkylé
1	OAc	3 éq.	45%	18%
2	NPhth	0,67 éq.	76%	0%

Ainsi, lors de la première addition radicalaire, l'oléfine sera utilisée comme réactif limitant en présence de 1.5 éq de dixanthate. Lors de la seconde réaction, ces considérations deviennent inutiles. En effet, la différence de stabilité du radical secondaire (énergie de stabilisation, $E_s = -5,6$ kcal/mol calculée par DFT)²¹ et du radical α -acylé ($E_s = -8,6$ kcal/mol)²¹ est suffisamment importante pour que la deuxième addition ne soit détectée qu'en position α de la cétone. L'oléfine sera donc la plupart du temps utilisée en excès.³⁷ Ces deux étapes sont ensuite suivies d'une étape de réduction radicalaire des xanthates pour obtenir la cétone non symétrique formellement dialkylée.

Cette étape de réduction est nécessaire également pour caractériser les produits. En effet, la réaction n'est pas stéréosélective et des centres asymétriques sont générés lors de la réaction. Typiquement, deux diastéréoisomères sont obtenus après la première addition puis quatre après la seconde. Ces derniers ne sont donc pas décrits et la réduction des deux xanthates, supprimant deux centres asymétriques, permet donc la caractérisation.

5.2 Diversité des composés synthétisés

L'étude de cette séquence réactionnelle a mené à la synthèse de vingt-huit exemples de cétones non symétriques formellement dialkylées avec des rendements allant de 17 à 65% sur trois étapes.

³⁷ Par exemple, l'oléfine est utilisée en défaut dans le cas de l'osamine **III.281** pour faciliter la purification

La première addition fournit le dixanthate **III.26** par addition du radical α -acylé secondaire sur l'oléfine. La seconde consiste en l'addition du radical α -acylé primaire pour former le produit **III.27**. La cétone dialkylée **III.28** est ensuite obtenue par réduction.

Il est intéressant de constater la diversité des substituants qui peuvent être introduits, confirmant ainsi la grande tolérance de la chimie radicalaire des xanthates vis-à-vis des groupements fonctionnels. Ces cétones seraient en effet difficiles à obtenir par voie ionique en si peu d'étapes, car la présence de groupements polaires en particulier entraînerait un recours à des séquences de protection/déprotection qui augmentent le nombre d'étapes et réduisent l'économie d'atomes.

Pour l'étape de réduction, les différentes méthodes radicalaires décrites au premier chapitre (Chapitre I, § 5.1) ont été employées.

La méthode de Barton (a)³⁸ avec l'acide hypophosphoreux a été utilisée en première intention. Très efficace dans de nombreux cas, il s'est cependant avéré que certains composés sont peu stables dans ces conditions, en particulier ceux comportant des groupes ester.

La procédure au peroxyde de dilauroyle dans l'isopropanol (b)³⁹ a été mise en œuvre dans les cas où les produits étaient susceptibles de se dégrader avec la méthode de Barton. Cependant, la réduction est lente et l'ajout de plus de deux équivalents de peroxyde peut parfois poser des problèmes lors de la purification, le produit étant contaminé par un excès d'acide laurique.

L'approche de Chatgililoglu (c),⁴⁰ bien que reposant sur l'emploi du tris(triméthylsilyl)silane, plus onéreux, a donc été choisie dans de nombreux cas pour des raisons de praticité et de temps restreint de réaction (1 à 2 h).

Grâce à cette méthode, la butanone a donc pu être dialkylée de manière non symétrique (Tableau III.5). Ainsi, les imides (produits **III.28a-c,h**), les cétones (composés **III.28d-f**), les alcools libres (produit **III.28f**), les nitriles (dérivé **III.28i**), les phosphonates (cétone **III.28j**), les esters (cétones **III.28a,g,h,j**) et même les malonates (produit **III.28e**) sont tolérés.

Le composé **III.28k** est également particulièrement intéressant car un boronate MIDA⁴¹ et un groupement silylé ont ainsi été introduits régiosélectivement, donnant accès aux chimies du silicium et du bore.

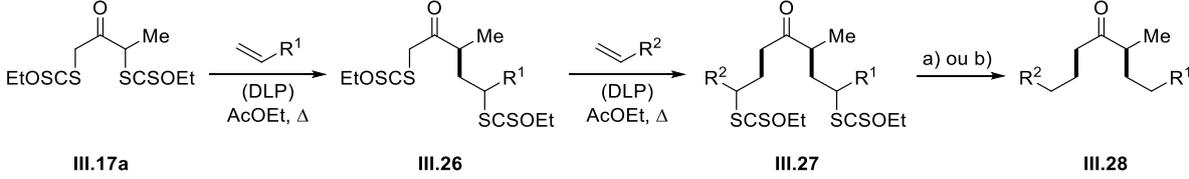
³⁸ (a) D. H. R. Barton, D. Ok Jang, J. C. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5709. (b) J. Boivin, R. Jrad, S. Juge, V. T. Nguyen, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1645.

³⁹ A. Liard, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877.

⁴⁰ C. Chatgililoglu, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1229.

⁴¹ B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6762.

Tableau III.5 – Dialkylation de cétones α -méthylées par la chimie radicalaire des xanthates.

					
R^1	III.26	R^2	III.27	III.28	Cétones III.28 (rendement sur trois étapes)
			III.27a 77%	III.28a 88% ^a	
	III.26a 82%		III.27b 86%	III.28b 86% ^a	
			III.27c 75%	III.28c 69% ^a	
			III.27d 63%	III.28d 81% ^b	
	III.26b 81%		III.27e 79%	III.28e 90% ^b	
			III.27f 69%	III.28f 73% ^a	
	III.26c 83%		III.27g 56%	III.28g 93% ^b	
	III.26d 77%		III.27h 69%	III.28h 87% ^a	
	III.26e 67%		III.27i 41%	III.28i 79% ^a	
	III.26f 65%		III.27j 60%	III.28j 88% ^b	
	III.26g 80%		III.27k 63%	III.28k 86% ^b	

a) $\text{H}_3\text{PO}_2, \text{NEt}_3$, (AIBN), dioxane, reflux. b) isopropanol, DLP, reflux. Ar = $p\text{ClC}_6\text{H}_4$, Phth = phthalimide. NB : les liaisons C–C formées sont indiquées en gras.

Le produit **III.28g** peut être vu comme un précurseur de spirocétal (Schéma III.18).⁴² Cette synthèse a été effectuée mais le produit étant très volatile, aucun rendement n'a malheureusement pu être calculé.

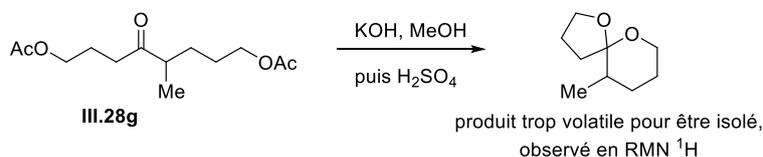
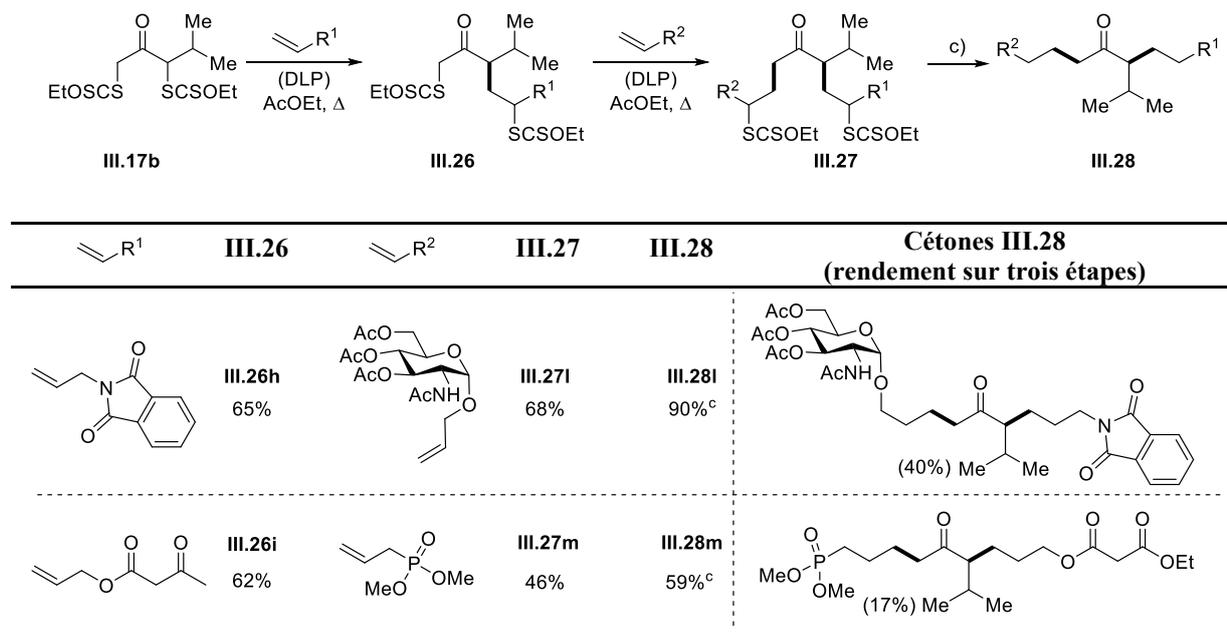


Schéma III.18 – Synthèse d'un spirocétal à partir du produit **III.28g**

Dans le cas de l'isopropyle (Tableau III.6), la première addition procède également régiosélectivement mais de manière beaucoup plus lente. L'ajout d'initiateur doit ainsi être effectué sur une vingtaine d'heures pour obtenir la consommation complète de l'oléfine dans la première addition.

Tableau III.6 – Dialkylation de cétones α -isopropyliées par la chimie radicalaire des xanthates.



c) $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$, (AIBN), reflux. NB : les liaisons C-C formées sont indiquées en gras.

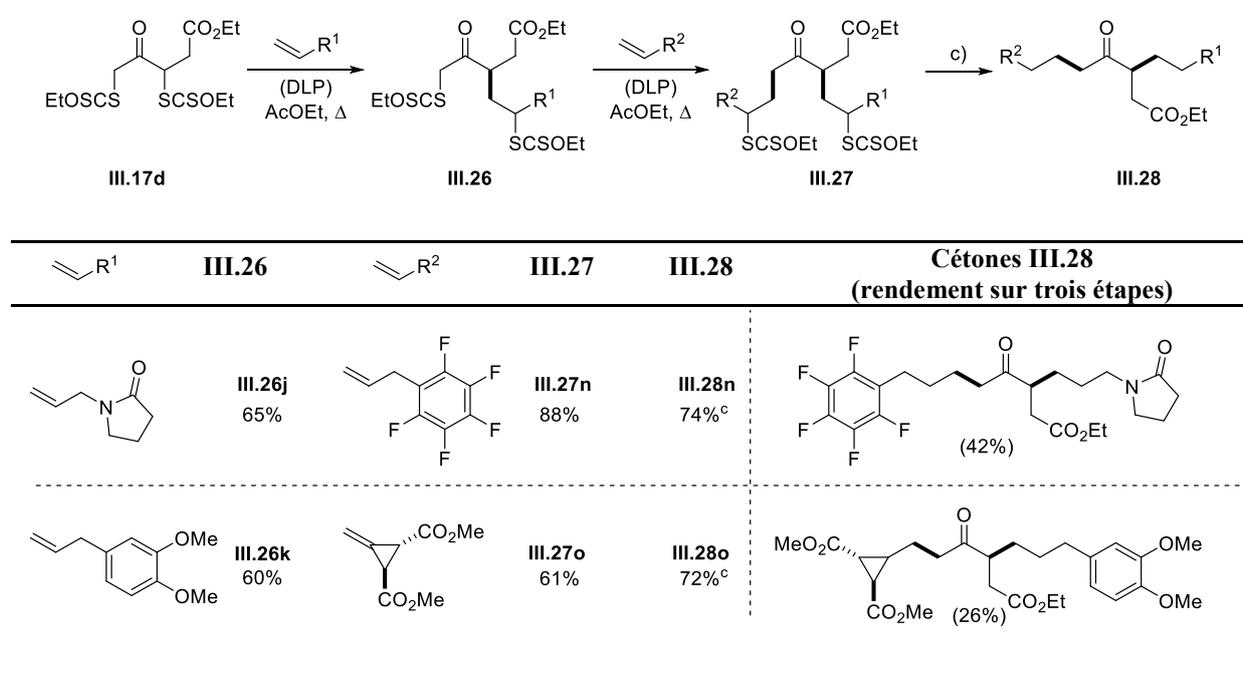
On peut cependant noter la possibilité de réaliser la réaction sur le dérivé de la glucosamine allylée avec un bon rendement (produit **III.28l**). Dans ce cas, l'oléfine est également le réactif en défaut dans la seconde addition pour simplifier l'étape de purification.

⁴² M. de Greef, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1773.

Cette stratégie permet également d'incorporer un groupement phosphonate comme pour les cétones **III.28j** et **III.28m**. Dans ces deux exemples, le phosphonate, en position 5 ou 6 par rapport au carbonyle, est idéalement placé pour synthétiser un cyclopentène ou cyclohexène via une réaction intramoléculaire de Horner-Wadsworth-Emmons.

Le ralentissement de la réaction a également été observé avec le dixanthate **III.17d** dérivé de l'acide lévulinique. Malgré cet inconvénient, les réactions procèdent ici aussi avec un bon rendement (Tableau III.7). L'introduction du cycle tendu à trois chaînons du composé **III.28o** a par exemple été effectuée de manière efficace.

Tableau III.7 – Dialkylation de cétones dérivées de l'acide lévulinique par la chimie radicalaire des xanthates.

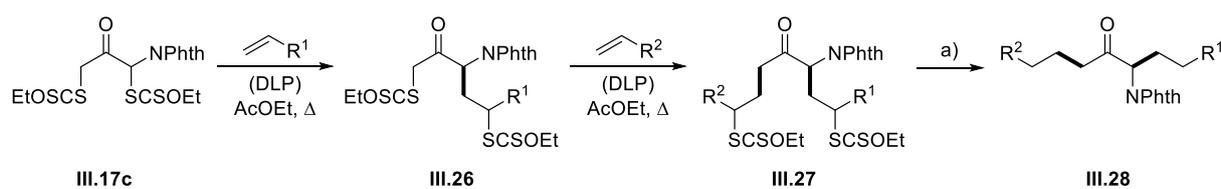


c) $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$, (AIBN), reflux. NB : les liaisons C–C formées sont indiquées en gras.

La synthèse d' α -aminocétones a été réalisée par le Dr Liu au laboratoire. Quatre exemples ont été réalisés avec des rendements compris entre 48 et 57% sur trois étapes (Tableau III.8).

Enfin, le dixanthate **III.17e** dérivé du β -cétoester a été utilisé (Tableau III.9). La présence du groupement électroattracteur favorise apparemment la réaction dans la première addition, celle-ci étant plus rapide.

Tableau III.8 – Synthèse d'α-aminocétones par la chimie radicalaire des xanthates.



$\text{CH}_2=\text{R}^1$	III.26	$\text{CH}_2=\text{R}^2$	III.27	III.28	Cétones III.28 (rendement sur trois étapes)
	III.26i 76%		III.27p 90%	III.28p 70% ^a	 (48%)
			III.27q 90%	III.28q 84% ^a	 (57%)
	III.26m 77%		III.27r 79%	III.28r 80% ^a	 (49%)
	III.26n 83%		III.27s 67%	III.28s 86% ^a	 (48%)

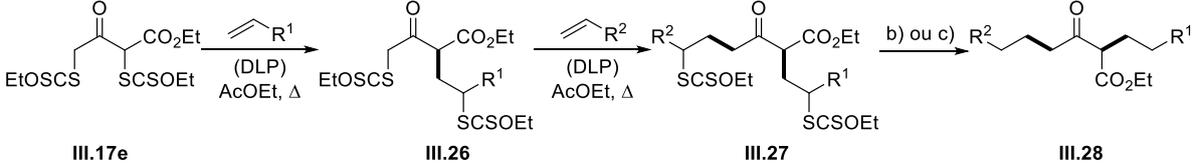
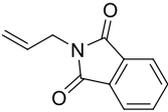
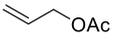
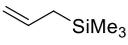
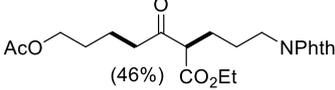
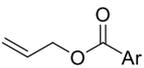
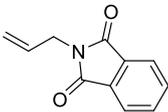
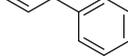
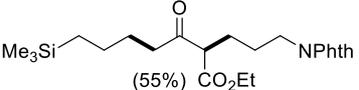
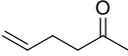
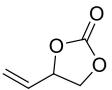
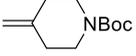
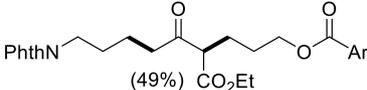
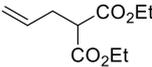
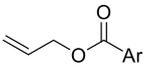
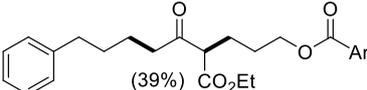
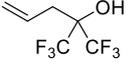
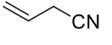
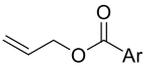
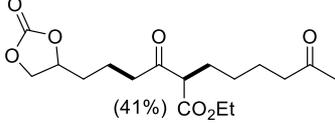
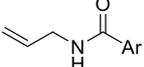
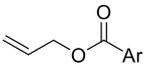
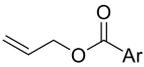
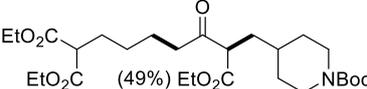
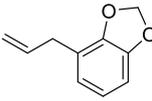
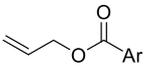
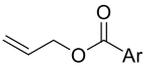
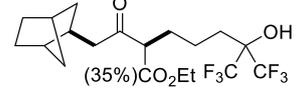
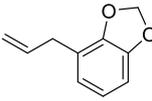
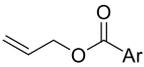
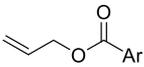
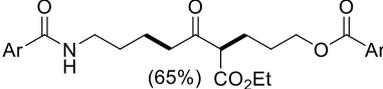
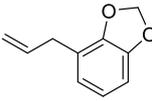
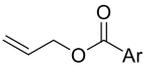
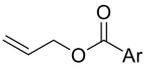
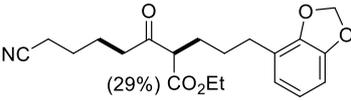
a) $\text{H}_3\text{PO}_2, \text{NEt}_3, (\text{AIBN}), \text{dioxane}, \text{reflux}$. NB : les liaisons C–C formées sont indiquées en gras.

L'obtention des huit diastéréoisomères lors de la synthèse des cétones **III.28x** et **III.28z** a été observée et les produits ont été caractérisés uniquement après réduction, mais cela n'a pas représenté d'inconvénient majeur.

En étudiant attentivement les exemples, on peut constater que des oléfines disubstituées comme le pipéridinène (produit **III.28y**) et le norbornène (composé **III.28z**) réagissent également dans ces conditions.

Ainsi, l'hypothèse formulée précédemment sur la possibilité de réaliser une dialkylation non symétrique des cétones grâce à la chimie radicalaire des xanthates a été vérifiée dans le cas de cinq xanthates. La réaction procède régiosélectivement et de nombreuses fonctionnalités peuvent ainsi être incorporées sur les molécules, de manière efficace, dans conditions réactionnelles relativement douces, et sans avoir recours à un excès de groupements protecteurs.

Tableau III.9 – Dialkylation du β -cétoster III.17e par la chimie radicalaire des xanthates.

					
$\text{CH}_2=\text{R}^1$	III.26	$\text{CH}_2=\text{R}^2$	III.27	III.28	Cétones III.28 (rendement sur trois étapes)
	III.26o 90%	 III.27t 70%	 III.27u 76%	III.28t 73% ^b	 (46%) CO ₂ Et
	III.26p 71%	 III.27v 78%	 III.27w 81%	III.28u 80% ^b	 (55%) CO ₂ Et
	III.26q 77%	 III.27x 68%	 III.27y 77%	III.28v 89% ^b	 (49%) CO ₂ Et
	III.26r 78%	 III.27z 82%	 III.27aa 83%	III.28w 67% ^c	 (39%) CO ₂ Et
	III.26s 61%	 III.27ab 44%	 III.27aa 83%	III.28x 79% ^c	 (41%) CO ₂ Et
	III.26t 98%	 III.27aa 83%	 III.27aa 83%	III.28y 81% ^c	 (49%) EtO ₂ C
	III.26u 90%	 III.27aa 83%	 III.27aa 83%	III.28z 69% ^c	 (35%) CO ₂ Et
	III.26u 90%	 III.27aa 83%	 III.27aa 83%	III.28aa 80% ^c	 (65%) CO ₂ Et
	III.26u 90%	 III.27aa 83%	 III.27aa 83%	III.28ab 72% ^c	 (29%) CO ₂ Et

b) isopropanol, DLP, reflux. c) $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$, (AIBN), reflux. Ar = $p\text{C}_6\text{H}_4$, Phth = phthalimide. NB : les liaisons C–C formées sont indiquées en gras.

5.3 Etudes complémentaires

La technologie des xanthates permet donc d'alkyler les cétones de façon non symétrique. Cependant, certaines questions restaient en suspens.

5.3.1 Synthèse en une seule étape

Pour des raisons de praticité dans le suivi des réactions et de facilité des purifications, les exemples décrits précédemment ont été synthétisés en trois étapes impliquant une étape de purification entre chacune d'entre elles. Cependant, l'idée que la synthèse était possible en une seule étape, sans isoler les intermédiaires, était sous-jacente.

Ainsi, la synthèse séquentielle de la cétone **III.28w** a été entreprise en une seule étape. Pour ce faire, un léger excès du dixanthate **III.17e** (1,1 éq.) a été introduit dans la réaction. Après consommation totale de la première oléfine, la seconde a été ajoutée en excès au milieu réactionnel. Après consommation totale de l'intermédiaire mono-alkylé, le solvant a été évaporé et l'étape de réduction directement conduite sur le brut réactionnel.

Cette séquence a permis d'obtenir le composé **III.28w** avec un rendement global de 43% vis-à-vis du chlorobenzoate d'allyle à comparer aux 39% de la synthèse précédemment décrite.

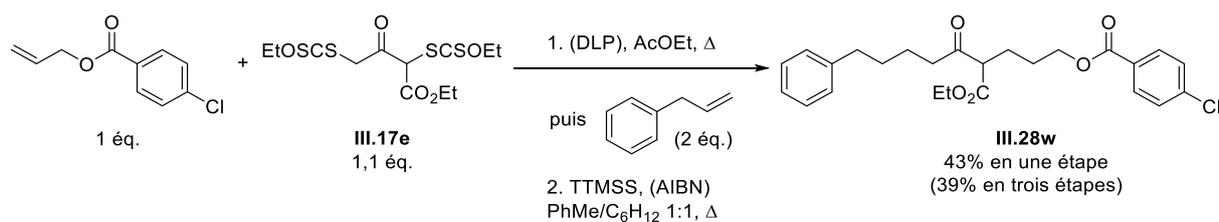


Schéma III.19 – Dialkylation et réduction en une seule étape, sans purification intermédiaire

Il est à noter également que seul un léger excès de dixanthate est nécessaire pour que la première addition reste régiosélective. Jusqu'ici, 1,5 équivalent de dixanthate était utilisé, mais après cette expérience, on constate que 1,1 est suffisant. Pour des raisons évidentes d'économie, il pourrait être intéressant d'étudier si ce rapport peut être encore abaissé.

5.3.2 Considérations mécanistiques

En élaborant le principe général de cette réaction, nous nous étions interrogé sur l'importance des équilibres entre les radicaux et nous avons supposé que dans le cas des dixanthates lors de la première addition, les équilibres intramoléculaires seraient prépondérants (Schéma III.20), la cyclisation étant rapide dans ce cas.

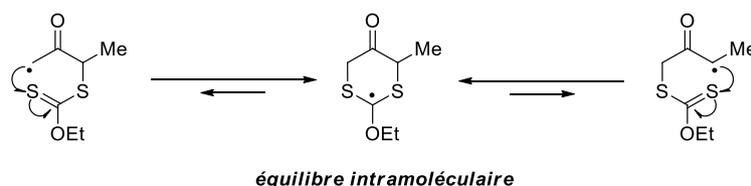


Schéma III.20 – Équilibre intramoléculaire supposé prépondérant dans la première addition des dixanthates

Nous avons cependant cherché à vérifier si cet équilibre intramoléculaire était nécessaire pour que la régiosélectivité d'addition soit obtenue avec cette faible différence de stabilité entre les radicaux (3 - 4 kcal/mol).

Pour cela, un test de compétition intermoléculaire a été effectué. Les deux xanthates dérivés d'acétophénonnes **III.29** et **III.30** différenciés uniquement par le groupement méthyle sur le premier ont été placés dans les conditions d'addition radicalaire en présence de *N*-allylphtalimide. Nous avons été satisfaits de constater que dans ces conditions, uniquement le xanthate le plus substitué a réagi (observé par RMN ^1H) (Schéma III.21).

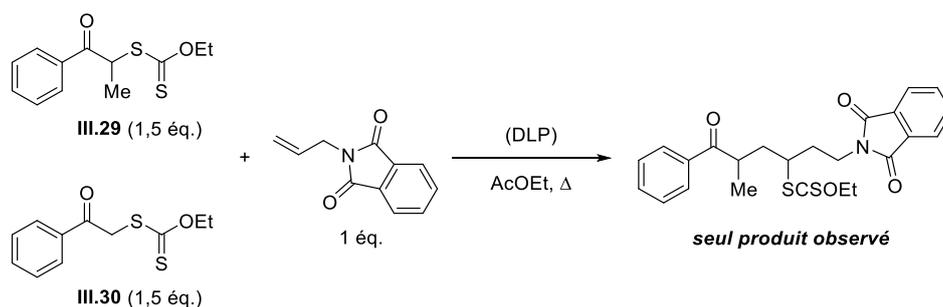


Schéma III.21 – Réaction de compétition intermoléculaire

La différence de stabilité des deux radicaux est donc suffisante pour que le déplacement de l'équilibre ait lieu également de manière intermoléculaire.

5.3.3 Considérations cinétiques

Enfin, au cours de l'étude du champ d'application, nous avons pu constater certaines tendances dans la vitesse de réaction de la première étape. La gêne stérique mais aussi des effets caractéristiques des radicaux peuvent expliquer ce phénomène, du moins en partie.

Typiquement, les réactions avec le β -cétoester **III.17e** nécessitent moins d'ajout de peroxyde⁴³ (en moyenne 30 mol%) que celles avec la cétone méthylée (environ 55 mol%). De même, bien que peu d'exemples aient été réalisés dans ces deux cas, les dérivés isopropylylé **III.17b** et du levulinate **III.17d** semblent réagir beaucoup plus lentement dans cette réaction (Figure III.3).

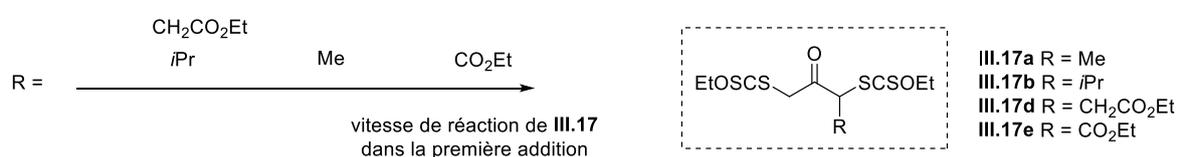


Figure III.3 – Différences dans la vitesse de réaction constatées en fonction des substituants lors de la première réaction des dioxanthates

Dans le cas de la cétone méthylée, le ralentissement de la réaction par rapport à la cétone non substituée avait déjà été constaté pour les monoxanthates. La gêne stérique, mais aussi les effets polaires, discutés au premier chapitre (Chapitre I, § 2.4) peuvent apporter une explication en première approximation.

En effet, le groupement méthyle enrichit le radical. Son caractère électrophile est donc diminué et le recouvrement de la SOMO avec la HOMO de l'oléfine, interaction majoritaire dans les réactions effectuées, est moins favorable (Figure III.4). Ce phénomène est également présent avec le dérivé isopropylylé **III.17b** et celui du lévulinate **III.17d**, ajouté à un encombrement stérique plus important, d'où, probablement, une vitesse diminuée par rapport au dérivé méthylé **III.17a**.

En revanche, l'ester est un groupement électroattracteur. Ainsi, l'électrophilie du radical est augmentée et le recouvrement entre la HOMO et la SOMO devrait donc être plus important. Ceci peut donc expliquer la rapidité de la réaction avec le β -cétoester.

⁴³ Dans les additions radicalaires, le peroxyde de dilauroyle est ajouté toutes les heures par portions de 5-10 mol%. La quantité de peroxyde ajoutée donne donc une bonne idée de la vitesse de la réaction.

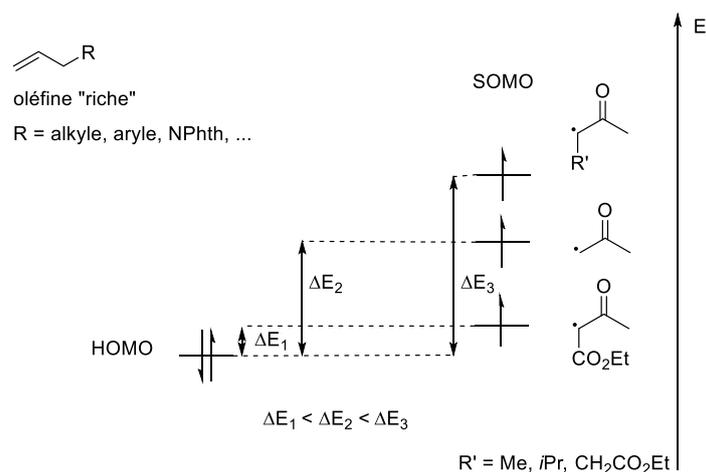


Figure III.4 – Différences d'énergie entre la SOMO des radicaux et la HOMO de l'oléfine

Ces propriétés peuvent donc apporter une première explication des phénomènes observés. Cependant d'autres facteurs peuvent entrer en compte comme celui des contaminations des xanthates par des inhibiteurs de radicaux. En particulier, la synthèse des xanthates isopropylé **III.17b** et dérivé du lévulinate **III.17d** ayant été plus compliquée, il est possible que des produits de dégradation des xanthates, invisibles en RMN ¹H, polluent les différents lots.

La séquence réactionnelle étudiée dans ce chapitre a donc permis de mieux appréhender certains phénomènes de la chimie radicalaire des xanthates, en particulier en ce qui concerne l'importance de la stabilité relative des radicaux et des cinétiques de la réaction.

6 Transformations des produits obtenus

Comme nous l'avons mentionné à plusieurs reprises, les cétones peuvent à la fois être des molécules d'intérêt et également des intermédiaires de synthèse pour l'obtention de structures plus complexes. Quelques applications possibles des adduits obtenus ont déjà été évoquées au paragraphe précédent. Néanmoins, il s'agit de transformations relativement évidentes. D'autres utilisations possibles sont quant à elles moins flagrantes.

Afin d'illustrer notre propos, nous avons proposé deux transformations synthétiques des cétones dialkylées présentées précédemment. La première correspond à une synthèse de pyrrole, la seconde à une synthèse d'alcyne qui repose sur une réaction développée au laboratoire.

6.1 Synthèse d'un pyrrole

La possibilité d'introduire de nombreux substituants sur une même molécule peut être exploitée par exemple pour synthétiser des hétérocycles.

En particulier, l'observation attentive de la structure du produit d'addition d'un xanthate sur le pivalate de vinyle a conduit au développement d'une nouvelle synthèse de pyrrole.⁴⁴ En effet, dans l'adduit **III.31**, le carbone en position 4 par rapport à la cétone porte à la fois le groupement pivalate et le xanthate. Il présente donc le même degré d'oxydation qu'un aldéhyde et est parfaitement positionné pour la synthèse d'un pyrrole via une réaction de Paal-Knorr.⁴⁵ Par traitement avec une amine en milieu acide, des pyrroles comme le produit **III.32** ont ainsi été synthétisés (Schéma III.22).

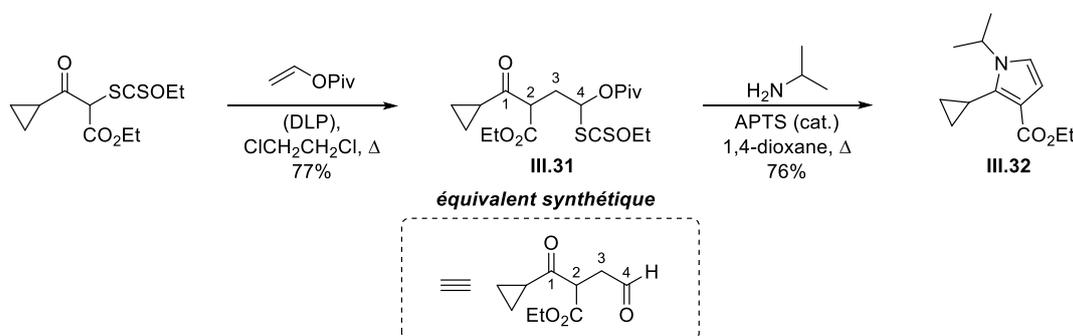


Schéma III.22 – Synthèse de pyrrole à partir d'un dérivé dithiocarbonate

Cette méthode a donc été appliquée dans le cas des cétones dialkylées non symétriques par addition du dixanthate sur le benzoate de vinyle pour former l'adduit **III.33**. Ce produit réagit ensuite dans une deuxième addition résultant en la synthèse du dixanthate **III.34** qui est enfin transformé en pyrrole **III.35**. Cette séquence est effectuée avec un rendement sur trois étapes de 33%. Le rendement plus faible de la deuxième étape peut s'expliquer par une réduction partielle et précoce du xanthate secondaire sur le produit de départ (Schéma III.23).

Il est également intéressant de noter que le deuxième xanthate ne subit pas d'aminolyse dans ces conditions, malgré l'excès de benzylamine.

⁴⁴ (a) B. Quiclet-Sire, L. Quintero, G. Sanchez-Jimenez, S. Z. Zard, *Synlett* **2003**, 34, 75. (b) pour une application de cette réaction à la synthèse de 4-(aminométhyl)pyrroles, voir : S. Han, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2015**, 71, 3680.

⁴⁵ (a) L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 2863. (b) C. Paal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 2756.

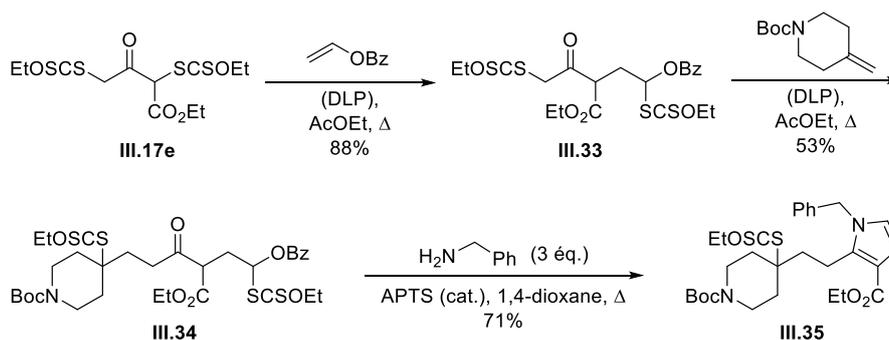


Schéma III.23 – Synthèse d'un pyrrole

6.2 Synthèse d'un alcyne interne

Avec les cétones, les alcynes appartiennent aux groupements fonctionnels essentiels en chimie organique. La chimie qui en découle est particulièrement riche et donne accès à des structures très variées.⁴⁶

Née d'une étude approfondie du mécanisme d'une réaction de formation d'acétylènes décrite par Abidi,⁴⁷ une synthèse originale d'acétyléniques à partir de β-cétoesters a été développée au laboratoire.⁴⁸ L'alcyne **III.36** est obtenu par nitrosation de l'isoxazolidinone **III.37** formée par traitement du β-cétoester **III.38** avec l'hydroxylamine (Schéma III.24).

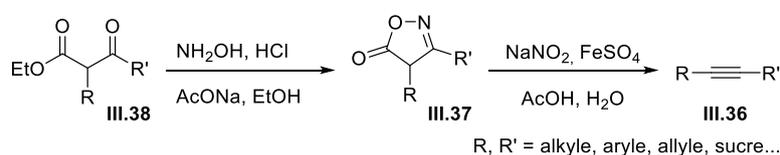


Schéma III.24 – Synthèse d'alcynes à partir de β-cétoesters

Bien qu'encore sujet à discussion, un mécanisme a été proposé pour la réaction de nitrosation dont une version simplifiée sera décrite ici (Schéma III.25). L'isoxazolidinone existe sous deux formes tautomères **III.37a** et **III.37b**. La nitrosation, dans les deux cas, peut théoriquement conduire indifféremment aux produits C- ou N-nitrosé. La fragmentation du

⁴⁶ De nombreuses revues existent sur le sujet. Pour une sélection, voir : (a) L. Brandsma, *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes*. Elsevier, Amsterdam, **1988**. (b) F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski, *Acetylene Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2005**. (c) H. Hopf, *Science of Synthesis*. Thieme Chemistry, **2008**, 43.

⁴⁷ (a) S. L. Abidi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1222. (b) S. L. Abidi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 267. (c) S. L. Abidi, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2687.

⁴⁸ (a) J. Boivin, L. El Kaim, P. G. Ferro, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5321. (b) J. Boivin, S. Huppé, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8735. Pour une revue sur le sujet, voir : S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2002**, 1555.

dérivé *N*-nitrosé **III.39** conduit alors à la bétaine **III.40** qui produit l'alcyne **III.36** par décarboxylation et élimination de protoxyde d'azote.

Il a été démontré qu'un équilibre radicalaire existe probablement entre les deux dérivés nitrosés, en particulier par la détection de dimères. Ainsi, une rupture homolytique de la liaison C–NO entraîne la formation de monoxyde d'azote et d'un radical carboné, relativement stabilisé par son caractère allylique. Ces deux radicaux peuvent par recombinaison conduire au dérivé *N*-nitrosé **III.39**. La formation de l'alcyne étant irréversible, l'équilibre est donc déplacé peu à peu vers le composé *N*-nitrosé **III.39**.

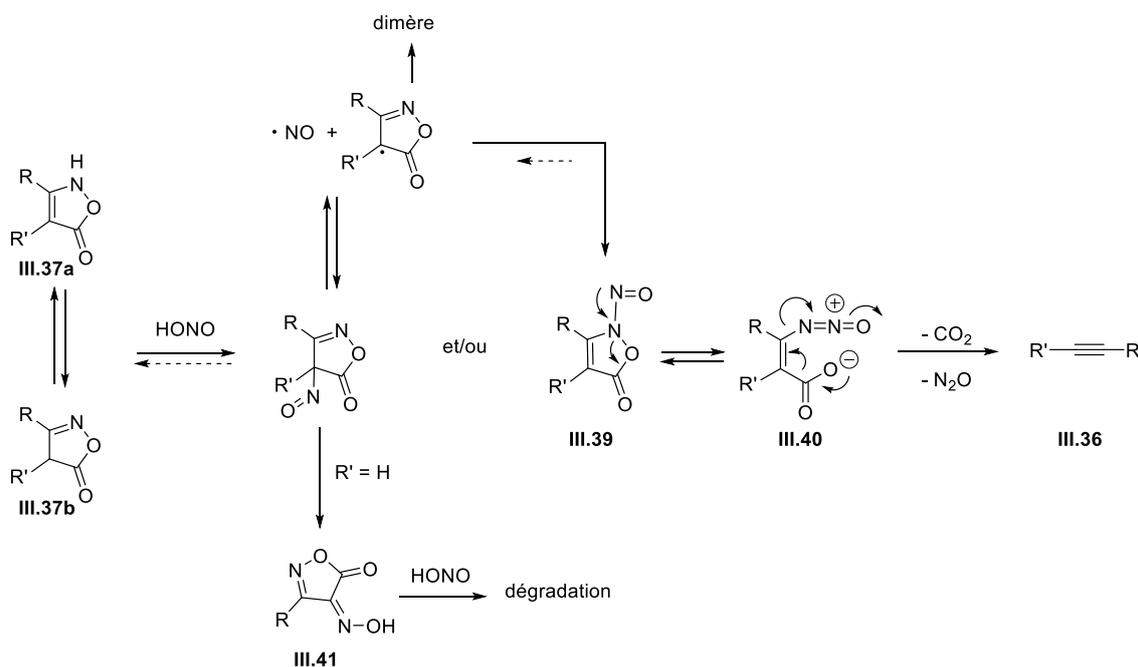


Schéma III.25 – Mécanisme de la synthèse des alcynes par nitrosation d'une isoxazolidinone

En revanche, si $R' = H$, l'oxime **III.41** peut être formée et conduit à des produits de dégradation. La réaction n'est donc pas efficace dans ce dernier cas.

Dans le cas où $R' \neq H$, l'efficacité de la réaction repose également sur la suppression de la formation du dimère. L'idée a été d'utiliser l'effet de radical persistant, encore appelé effet Fischer-Ingold.⁴⁹ En effet, le monoxyde d'azote est un radical persistant et ne dimérise pas. Ainsi, en saturant le mélange réactionnel de monoxyde d'azote, la formation du dimère n'est pas observée. Pour ce faire, l'oxyde nitrique est formé *in situ* par réaction du sulfate de fer avec le nitrite de sodium en milieu acide.⁵⁰

⁴⁹ (a) H. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3925. (b) H. Fischer, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581.

⁵⁰ A. A. Blanchard, C. M. Mason, R. L. Barnard, In *Inorg. Synth.*, John Wiley & Sons, Inc., **1946**, 126.

Cette réaction a déjà été associée à celle des xanthates (Schéma III.26 et Schéma III.27).⁵¹ En effet, les xanthates dérivés de β -cétoesters **II.13** et **II.14** sont des précurseurs de choix pour cette synthèse. Ils permettent d'introduire divers substituants en position 2 ou 4. Ils peuvent donc être définis comme des équivalents synthétiques de radicaux alcynyles et propargyles respectivement.

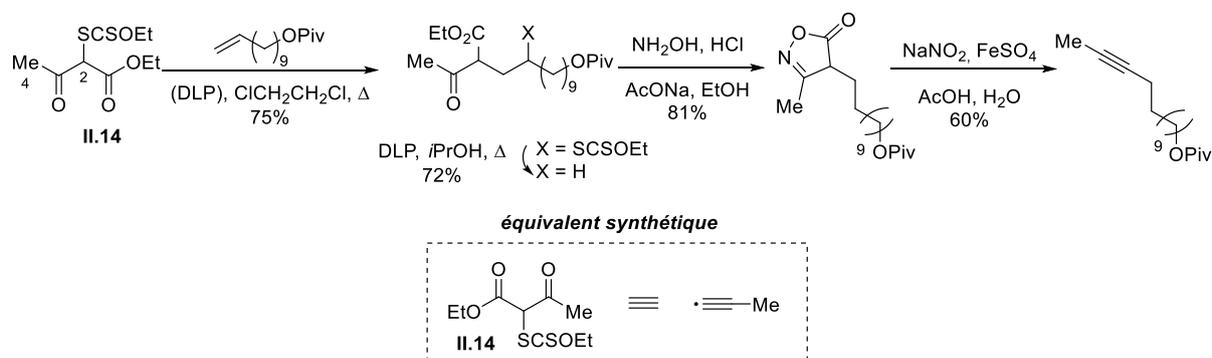


Schéma III.26 – Synthèse d'un alcyne disubstitué à partir du xanthate **II.14**, équivalent synthétique d'un radical alcynyle

Dans le cas du xanthate **II.13**, une alkylation supplémentaire de la position 2 a dû être réalisée (Schéma III.27). En effet, si la nitrosation est réalisée directement, on se retrouve dans le cas $R' = H$ (Schéma III.25) et la nitrosation s'avère inefficace, la formation de l'oxime **III.41** pouvant alors se produire.

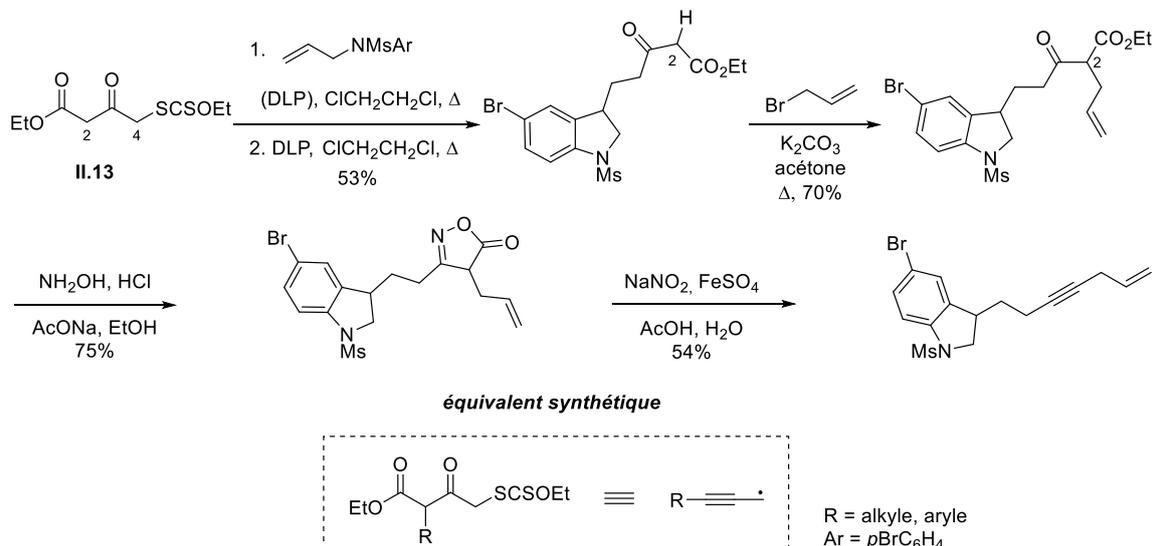


Schéma III.27 – Synthèse d'alcynes à partir des xanthates **II.13** et **II.14**, équivalents synthétiques respectivement d'un radical propargyle et d'un radical alcynyle

⁵¹ P. Boutillier, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2001**, 1304. Voir aussi : Boutillier.

Cette observation peut être étendue au dixanthate **III.17e** dérivé de β -cétoester. Ainsi, celui-ci est un équivalent synthétique d'un diradical propargyle et alcynyle. Un exemple d'application a été réalisé sur l'adduit **III.28w** synthétisé précédemment. L'alcyne interne **III.42** est alors obtenu en deux étapes.

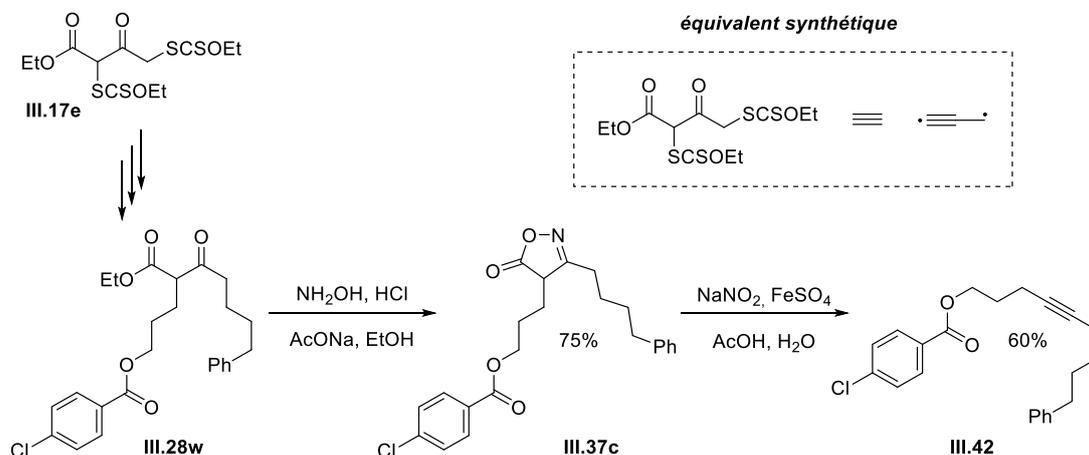


Schéma III.28 – Synthèse d'un alcyne à partir du dixanthate, équivalent synthétique du diradical propargyle et alcynyle

Les cétones non symétriques synthétisées à l'aide des dixanthates **III.17a–e** peuvent donc trouver leurs applications dans de nombreux domaines, comme la synthèse d'hétérocycles aromatiques ou non, la synthèse de cycles par la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons ou dans des réactions moins évidentes comme celle de la synthèse d'alcynes décrite ci-dessus.

Les applications envisageables de ce système ne se limitent cependant pas à la dialkylation des cétones non symétriques et peuvent s'étendre à d'autres problèmes.

7 Vers la cyclisation

En parallèle des additions radicalaires permettant d'alkyler les cétones, nous nous sommes penchés sur l'étude d'une séquence radicalaire d'allylation-cyclisation qui pourrait permettre la synthèse de cétones cycliques et en particulier de cyclohexanones idéalement polysubstituées.

L'hypothèse sur laquelle nous avons travaillé est que le radical le plus substitué devrait réagir en premier avec l'agent allylant. Le radical le moins substitué peut ensuite cycliser via une réaction 5-*exo* ou 6-*endo*, selon la structure et les substituants. Il a en effet été démontré que dans le cas des radicaux α -acylés, la cyclisation 6-*endo* est souvent privilégiée par rapport à la cyclisation 5-*exo*, la cétone aplanissant la molécule et imposant un angle de 120° entre ses substituants.⁵²

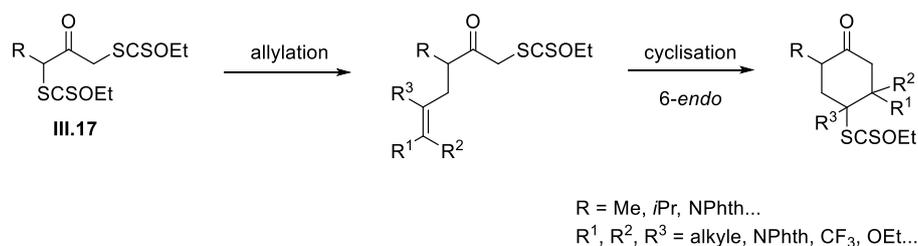


Schéma III.29 – Séquence d'allylation-cyclisation pour la formation de cyclohexanones à partir des dixanthates III.17a-e

7.1 Additions sur le β -pinène

Les premiers essais de cette séquence d'allylation-cyclisation ont été effectués par addition sur le β -pinène par le Dr Qiang Liu. En effet, le cycle à quatre chaînons fragmente après addition du radical sur l'oléfine pour donner un composé formellement allylé,⁵³ qui pourra ensuite cycliser. En présence de monoxanthates, il a été montré que cette allylation peut être réalisée dans les conditions classiques d'addition radicalaire des xanthates. C'est pourquoi il s'agit d'un substrat de choix pour les tests préliminaires, les conditions réactionnelles optimales devant être relativement proches de celles de l'addition simple.

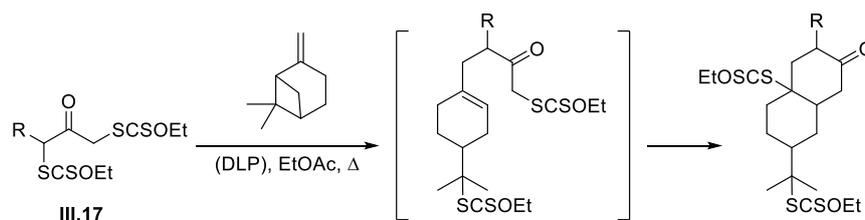
Ces conditions ont donc été appliquées en première intention. Le dixanthate est tout d'abord introduit en excès et le mélange réactionnel est concentré pour favoriser la première étape d'addition bimoléculaire (Tableau III.10, entrées 1 et 2). Les produits de cyclisation ont pu être isolés mais la réaction est apparue comme très lente, et même peu efficace dans le cas du β -cétoester.

⁵² (a) D. P. Curran, C. T. Chang, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140. (b) J. L. Broeker, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3651.

⁵³ N. Charrier, D. Gravestock, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6520.

La dilution du milieu réactionnel, favorisant cette fois-ci la réaction de cyclisation, a permis d'accélérer drastiquement la réaction, tout en augmentant légèrement les rendements (Tableau III.10, entrées 3 et 4). Enfin, l'introduction du xanthate en défaut n'a pas permis d'améliorer sensiblement la réaction (Tableau III.10, entrées 5 et 6). Il est également intéressant de noter que dans le cas du β -cétoster, un seul diastéréoisomère est observé.

Tableau III.10 – Séquences d'allylation-cyclisation avec le β -pinène



Entrée	R	Xanthate	β -pinène	Concentration	Rendement
1	Me	1,5 éq.	1,0 éq.	0,85 mol.L ⁻¹	52% ^a
2	CO ₂ Et	1,5 éq.	1,0 éq.	0,85 mol.L ⁻¹	24% ^a
3	Me	1,3 éq.	1,0 éq.	0,14 mol.L ⁻¹	59%
4	CO ₂ Et	1,3 éq.	1,0 éq.	0,14 mol.L ⁻¹	39%
5	Me	1,0 éq.	1,5 éq.	0,14 mol.L ⁻¹	56%
6	CO ₂ Et	1,0 éq.	1,5 éq.	0,14 mol.L ⁻¹	45% ^b

a) La réaction est beaucoup plus lente à cette concentration. b) Un seul isomère identifiable.

Avec ces premiers résultats, il est intéressant de constater qu'une faible concentration semble favoriser la réaction (Tableau III.10, entrée 3–6). De plus, un faible excès de l'un des réactifs vis-à-vis de l'autre semble nécessaire, mais sans qu'une différence notable soit visible entre les réactions où l'oléfine est en excès et celle où le dixanthate l'est. Ces deux paramètres sont les témoins d'un équilibre très fin dans le système, le premier accélérant certainement l'étape de cyclisation, le deuxième favorisant plutôt l'addition.

L'étude devrait être poursuivie avec les différents dixanthates synthétisés précédemment pour étudier la sélectivité dans ces autres cas et également essayer d'optimiser la réaction. Ceci permettrait également de mieux appréhender la dépendance de l'efficacité de la réaction vis-à-vis de la concentration, des substituants et des concentrations relatives des substrats.

7.2 D'autres essais d'allylation radicalaire

Forts de ces résultats encourageants, notre attention s'est portée sur d'autres agents allylants. De nombreuses solutions s'offrent à nous car les réactions d'allylation radicalaire ont été intensivement étudiées.⁵⁴

En particulier, la chimie radicalaire des xanthates a été associée à plusieurs techniques d'allylations radicalaires, comme l'utilisation d'alkylsulfones allyliques,⁵⁵ d'oxydes d'allylphosphines⁵⁶ ou bien d'époxydes vinyliques.⁵⁷ Mais c'est surtout les dérivés fluoropyridyles d'alcools allyliques qui ont permis de grandes avancées dans cette réaction, permettant ainsi la synthèse d'alcènes tri- ou tetrasubstitués (Chapitre I, § 4.4.3).⁵⁸

7.2.1 Introduction d'un groupement allyle simple

Différents agents allylants ont donc été mis en présence des dixanthates. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'introduction d'un simple groupement allyle.

L'emploi de l'allyle de tributylstannane a cependant conduit à une dégradation du milieu réactionnel et aucun produit n'a pu être observé (Tableau III.11, entrée 1). De même, l'utilisation de l'éthylallylsulfone comme réactif limitant n'a pas permis d'observer de produits (Tableau III.11, entrée 2).⁵⁹

Un changement des conditions réactionnelles (solvant et initiateur) et l'utilisation de l'éthylallylsulfone en excès a néanmoins permis d'observer des traces de produit (Tableau III.11, entrée 3).

Finalement, une concentration plus faible comme dans le cas du β -pinène a permis d'obtenir deux produits avec un rendement global de 38%. Ceux-ci correspondent au produit simplement allylé **III.43** (14%) et à la cyclohexanone après cyclisation **III.44** (24%) (Tableau III.11, entrée 4), d'autres produits n'ayant pu être identifiés.

⁵⁴ I. J. Rosenstein, In *Radicals in Organic Synthesis*, (Eds. Renaud, Sibi), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2001**, 1, 50.

⁵⁵ (a) B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2864. (b) N. Charrier, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9443.

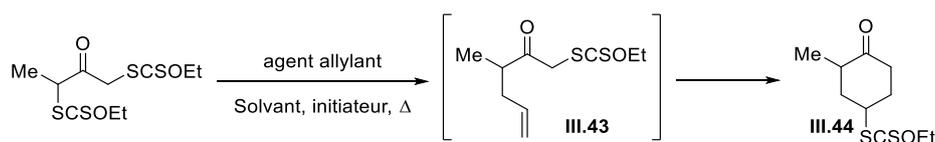
⁵⁶ G. Ouvry, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5002.

⁵⁷ N. Charrier, D. Gravestock, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6520.

⁵⁸ (a) N. Charrier, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8898. (b) L. Debien, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1237. Références citées.

⁵⁹ Les conditions réactionnelles ont été adaptées des conditions décrites dans la littérature.⁵⁵

Tableau III.11 – Essais d'allylation des dixanthates avec différents agents allylants en conditions radicalaires



Entrée	Xanthate	Agent allylant	Solvant	Concentration	Initiateur	III.43	III.44
1	1 éq.	<chem>CC=CCSn(C)C</chem> (3 éq.)	heptane/PhCl	0,25 M	(AIBN)	— ^a	— ^a
2	1,1 éq.	<chem>CC=CCS(=O)CC</chem> (1 éq.)	heptane/PhCl	0,5 M	(AIBN)	— ^a	— ^a
3	1 éq.	<chem>CC=CCS(=O)CC</chem> (3 éq.)	PhCl	0,5 M	(DTBP)	traces	traces
4	1 éq.	<chem>CC=CCS(=O)CC</chem> (3 éq.)	heptane/PhCl	0,25 M	(AIBN)	14%	24%

a) Dégradation

Comme nous l'avons supposé, la cyclisation 6-*endo* apparaît favorisée vis-à-vis de la cyclisation 5-*exo* dans ce cas. L'absence de substituant en position 6 permet d'apporter une première explication à ce phénomène. De plus, la présence de la cétone impose un angle le plus proche de 120° à sa base, ce qui augmente également la sélectivité de la cyclisation. Le rendement n'a néanmoins pas été optimisé pour le moment, et l'étude est toujours en cours.

De plus, bien que ce résultat soit intéressant, les substitutions sur les éthylallylsulfones sont limitées aux β -substitutions. Il a été montré que les isopropylallylsulfones tolèrent quant à elles les substitutions en position α mais leurs synthèses ne sont pas triviales.^{55b}

7.2.2 Utilisation des dérivés de fluoropyridine

Plus récemment, une alternative aux sulfones allyliques a été développée. Elle repose sur l'utilisation de dérivés de fluoropyridine dont la préparation est plus évidente et qui peuvent être substitués de différentes manières.⁵⁸

Cependant, les premiers résultats n'apparaissent pas très encourageants. L'utilisation du dixanthate en excès en présence de l'agent allylant **III.45** ne conduit à aucune réaction (Tableau III.12, entrée 1).

Si le dixanthate est le réactif limitant, les mêmes conditions conduisent à une dégradation des produits (Tableau III.12, entrée 2).

Une température plus élevée (point d'ébullition du chlorobenzène : 131 °C) qui aurait dû favoriser l'étape de fragmentation de la liaison C–O, a finalement conduit exclusivement au réarrangement de Claisen de l'agent allylant **III.45** (Tableau III.12, entrée 3 et Schéma III.30).

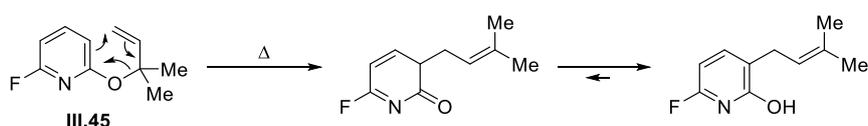


Schéma III.30 – Réarrangement de Claisen de l'agent allylant **III.45**

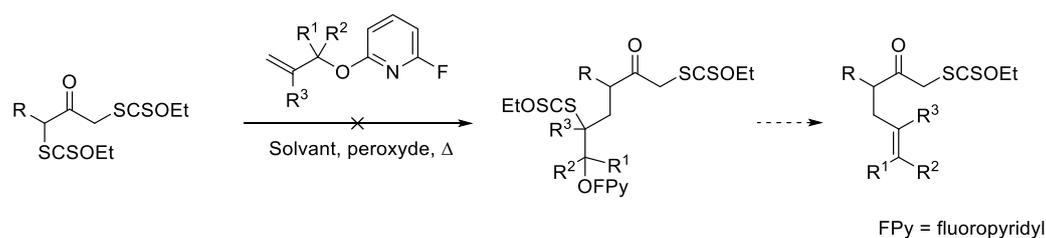
Ce dérivé n'est donc certainement pas le meilleur substrat pour la réaction. De plus, même si l'allylation a lieu, la position 6 sera disubstituée, ralentissant ainsi la cyclisation 6-*endo* et favorisant en partie la cyclisation 5-*exo* qui, elle, sera cependant ralentie par la présence de la cétone.

Ce substrat a donc été abandonné au profit du composé **III.46**, synthétisé à partir de l'hydrocinnamaldéhyde. Cependant, les conditions réactionnelles traditionnellement employées pour cette réaction ont également conduit à la dégradation des substrats sans identification de produit majoritaire (Tableau III.12, entrée 4).

Les conditions nécessaires pour réaliser cette transformation n'ont donc pas encore été trouvées. L'une des limites de la mise en œuvre de cette réaction correspond à la nécessité d'introduire le peroxyde de dilauroyle en quantités stoechiométriques, le radical fluoropyridoxyle obtenu par fragmentation ne propageant pas la chaîne réactionnelle. Ces conditions sont très probablement difficilement compatibles avec la présence du deuxième xanthate sur la molécule car une quantité trop importante de radicaux dans le milieu entre en compétition avec l'autorégulation du système des xanthates.

Une addition de peroxyde de dilauroyle plus lente, permettant tout d'abord l'addition complète du premier radical sur l'oléfine pourrait ainsi apporter une solution. Cependant, la réaction peut être difficile à réaliser de manière séquentielle.

Tableau III.12 – Alkylation des dixanthates avec des dérivés fluoropyridyles d'alcools allyliques



Entrée	R	Agent allylant	Solvant	Concentration	Peroxyde	Produits
1	CO ₂ Et (1,5 éq.)	 III.45 (1 éq.)	AcOEt	1 M	DLP	— ^a
2	CO ₂ Et (1 éq.)	 III.45 (2 éq.)	AcOEt	1 M	DLP	— ^b
3	CO ₂ Et (1 éq.)	 III.45 (2 éq.)	PhCl	0,5 M	DTBP	— ^c
4	CO ₂ Et (1,3 éq.)	 III.46 (1 éq.)	AcOEt	1 M	DLP	— ^b

a) Pas de réaction b) Dégradation c) Seul le réarrangement de Claisen de l'agent allylant a été observé

7.2.3 Les vinylcyclopropanes

Une dernière solution a donc été envisagée. Celle-ci s'approche de la réaction du β -pinène qui correspond pour le moment aux meilleurs résultats obtenus. Il s'agit ici d'utiliser la fragmentation radicalaire des petits cycles en position α du radical, en particulier des cyclopropanes.

Pour ce faire, le sabinène (Figure III.5) apparaissait comme un substrat de choix. Cependant, le composé commercial n'est pur qu'à 75% et la purification difficilement réalisable. Nous nous sommes donc tournés vers l'isoprenylcyclopropane dont la synthèse a été décrite dans la littérature.⁶⁰

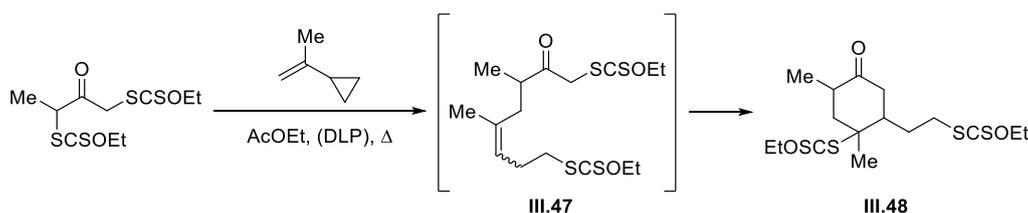
⁶⁰ W. E. Farneth, M. W. Thomsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1843.



Figure III.5 – Structure du sabinène

Dans un premier essai, le dixanthate est employé comme réactif limitant. Dans ce cas, aucun produit n'a malheureusement pu être identifié (Tableau III.13, entrée 1). Si le xanthate est utilisé en excès, le produit monoallylé III.47 peut être isolé avec un rendement de 22%. Ce faible rendement est certainement dû à la volatilité de l'oléfine (point d'ébullition de l'ordre de 70 °C), qui s'évapore avant de réagir (Tableau III.13, entrée 2).

Tableau III.13 – Essais d'allylation à l'aide d'un vinylocyclopropyle



Entrée	Dixanthate	Oléfine	Concentration	Produit allylé III.47	Cyclohexanone III.48
1	1 éq.	2 éq.	0,5 M	— ^a	— ^a
2	1,5 éq.	1 éq.	1 M	22%	— ^a

a) Non observé

Les vinylocyclopropanes apparaissent ainsi comme des substrats intéressants pour la séquence d'allylation-cyclisation, bien qu'une optimisation de la réaction sur un substrat non volatile ainsi qu'une étude approfondie de la réaction soient encore nécessaires.

La synthèse de cyclohexanones substituées est donc toujours à l'étude. Bien que de premiers résultats semblent prometteurs, cette réaction nécessite encore un approfondissement. De plus, suivant les agents allylants, les tendances décryptées ne semblent pas les mêmes. Dans le cas du β -pinène ou du vinylocyclopropane, un excès de dixanthate semble être plus efficace, tandis que pour l'allylsulfone c'est celle-ci qui doit être introduite en excès. Cependant, il est intéressant de noter qu'une dilution importante du milieu réactionnel paraît promouvoir la réaction dans tous les cas. Ainsi, il semble que la réaction d'addition radicalaire soit très efficace car elle est possible dans des conditions diluées, les efforts devraient donc se tourner vers l'optimisation de la séquence de fragmentation/cyclisation qui semble être plus délicate.

En outre, l'addition sur les dérivés de fluoropyridyles mériterait d'être examinée avec attention car elle permettrait d'introduire de nombreux substituants..

Cette étude a permis ainsi d'exploiter au maximum l'addition radicalaire des xanthates et son autorégulation. En jouant sur la différence de stabilité des radicaux, et donc sur leurs concentrations relatives, nous avons montré qu'il est possible d'alkyler formellement et régiosélectivement des cétones non symétriques en peu d'étapes et dans des conditions douces de réaction, donnant accès à des structures richement substituées.

Cette stratégie a été démontrée avec les cinq xanthates **III.17a–e** mais pourrait être appliquée à une plus large variété de dérivés, comme par exemple le dérivé phosphonate **III.17f** dont quelques essais de synthèse ont été réalisés, sans succès pour le moment (Schéma III.31).

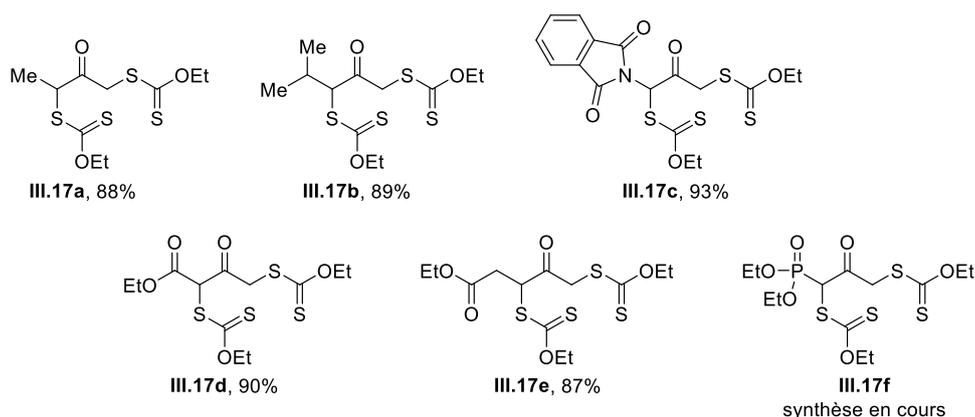


Schéma III.31 – Xanthates synthétisés dans ce chapitre **III.17a–e** et dont la synthèse a été tentée (pour le composé **III.17f**). Rendements donnés pour l'étape de substitution du composé halogéné par le sel de xanthate.

Ces composés s'additionnent régiosélectivement au niveau du radical le plus substitué dans une première réaction radicalaire puis via le radical le moins substitué dans une seconde addition. Les groupements dithiocarbonates peuvent ensuite être réduits. Il a été montré que cette synthèse peut être réalisée en une seule étape ou de manière séquentielle (Schéma III.32).

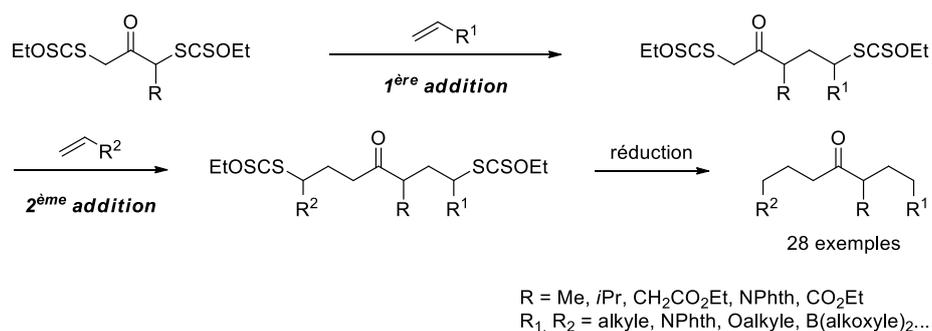


Schéma III.32 – Synthèse des cétones dialkylées - Schéma général

Nous avons également montré que ces cétones peuvent être utilisées comme intermédiaires de synthèse pour la synthèse d'hétérocycles, d'alcynes ou de composés cycliques par exemple.

La cyclisation radicalaire par une séquence d'allylation-cyclisation est, quant à elle, encore en cours d'étude, les premiers résultats étant encourageants mais une optimisation s'avérant nécessaire pour que celle-ci soit suffisamment efficace et généralisable à des composés polysubstitués.

Enfin, cette réaction ouvre de nouvelles possibilités pour développer les rétro synthèses de composés contenant une cétone non symétrique ou un groupement équivalent d'une cétone. Permettant ainsi des déconnexions de part et d'autre de la cétone (Schéma III.33), cette réaction peut être amenée à simplifier drastiquement un grand nombre de synthèses totales comme celles des composés présentés au début de ce chapitre (Figure III.1).

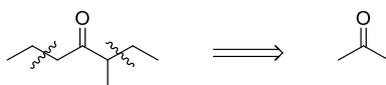


Schéma III.33 – Nouvelle déconnection rétrosynthétique apportée par la stratégie décrite dans ce chapitre

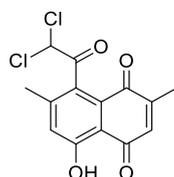
Chapitre IV

Alkylation de *gem*- α -Dichlorocétones

Ce travail a fait l'objet d'une publication :

L. Anthore, S. Li, L. V. White, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5320.

Le motif *gem*- α -dichlorométhylcétone est peu répandu dans la nature. A ce jour, un seul exemple de composé naturel le présentant a été isolé, la Mollisine (IV.1), un pigment jaune produit par un champignon, le *Mollisia caesia* (Figure IV.1).¹ La synthèse totale de cette molécule a récemment été publiée.²



Mollisine (IV.1)

Figure IV.1 – Unique molécule naturelle comportant un motif *gem*- α -dichlorométhylcétone connue à ce jour : la Mollisine (IV.1)

Les *gem*- α -dichlorocétone sont néanmoins des intermédiaires de synthèse polyvalents.³ Les dérivés rapportés et comportant ce motif sont cependant souvent cantonnés aux structures simples. En effet, ils sont extrêmement sensibles aux conditions basiques et l'alkylation directe de l'énolate ne peut être envisagée. Leurs synthèses reposent donc souvent sur la mise en œuvre de réactifs fortement acides ou de composés organométalliques réactifs à basse température, conditions ne permettant pas l'introduction de substituants variés sur la molécule.

Dans cette partie, nous nous sommes ainsi intéressés à une nouvelle approche pour l'élaboration de ces dérivés, via une alkylation formelle grâce à la chimie radicalaire des xanthates.

1 Les *gem*- α -dichlorocétone : des composés sensibles aux applications encore sous-exploitées

Malgré leur fragilité, la synthèse des *gem*- α -dichlorocétone, bien que limitée, a été étudiée par plusieurs groupes depuis les années 40. Les premières méthodes reposaient sur la chloration directe de la cétone mais des alternatives ont peu à peu été développées.

¹ (a) G. J. M. van der Kerk, J. C. Overeem, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1957**, 76, 425. (b) A. G. McInnes, J. A. Walter, J. L. C. Wright, L. C. Vining, N. Ranade, R. Bentley, E. P. McGovern, *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 1.

² S. Schwolow, H. Kunz, J. Rheinheimer, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6519.

³ J. L. Parrain, J. Thibonnet, In *Science of Synthesis*, Thieme Chemistry, **2005**, 26, 756.

1.1 Synthèses classiques des cétones α,α -dichlorées

La classe de cétones *gem*- α -dichlorées la plus répandue correspond aux dérivés de cyclobutanone. En effet, ceux-ci sont obtenus facilement par cycloaddition [2+2] des dichlorocétènes avec des oléfines.⁴ Une étape de la synthèse de la (-)-Swainsonine décrite par Poisson repose par exemple sur cette stratégie (Schéma IV.1).⁵

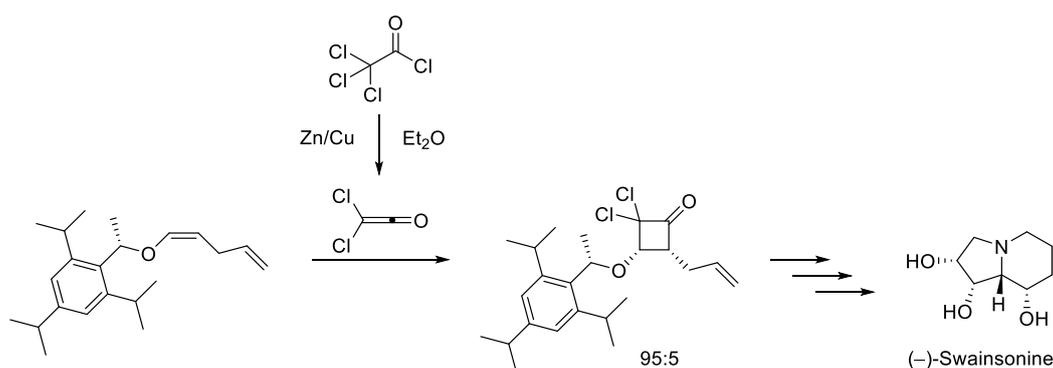


Schéma IV.1 – Etape de synthèse d’une dichlorocyclobutanone par cycloaddition [2+2] dans la synthèse de la (-)-Swainsonine.

Cependant, nous nous intéresserons ici essentiellement aux *gem*- α -dichlorocétones en série acyclique, dont la synthèse et les applications sont moins documentées.

1.1.1 Synthèse par chloration directe

L’une des méthodes de synthèse les plus évidentes consiste certainement à partir de la méthylcétone correspondante. Pour les dérivés monochlorés, l’ α -chloration est classiquement réalisée par réaction de l’énol ou de l’énolate sur un atome de chlore électrophile.⁶ Cette méthode a également été appliquée à l’ α,α -dichloration.

Le dichlore⁷ a tout d’abord été utilisé mais sa manipulation étant délicate à cause de sa nature gazeuse et de sa toxicité accrue, il a été remplacé par d’autres agents chlorants. Le

⁴ (a) J. A. Hyatt, P. W. Reynolds, In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., New-York, **1994**, 45, 159. (b) T. T. Tidwell, In *Ketenes II*, John Wiley & Sons, Inc., New-York, **1995**, 437.

⁵ J. Cecon, A. E. Greene, J.-F. Poisson, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4739.

⁶ N. De Kimpe, R. Verhé, In *α -Haloketones, α -Haloaldehydes and α -Haloimines* John Wiley & Sons, Inc., **1988**, 1.

⁷ (a) J. G. Aston, J. D. Newkirk, D. M. Jenkins, J. Dorsky, *Org. Synth.* **1943**, 23, 48. (b) R. R. Gallucci, R. Going, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2532.

chlorure de thionyle,⁸ le chlorure de sulfuryle⁹ ou le *N*-chlorosuccinimide¹⁰ ont été par exemple régulièrement employés.

Des méthodes plus originales ont également été développées, comme avec le chlorure de cuivre(II) (Schéma IV.2a).¹¹ Plus récemment, une stratégie utilisant un agent de blanchiment, la 1,3-dichloro-5,5-diméthylhydantoïne (IV.2, DCDMH), a été décrite (Schéma IV.2b).¹²

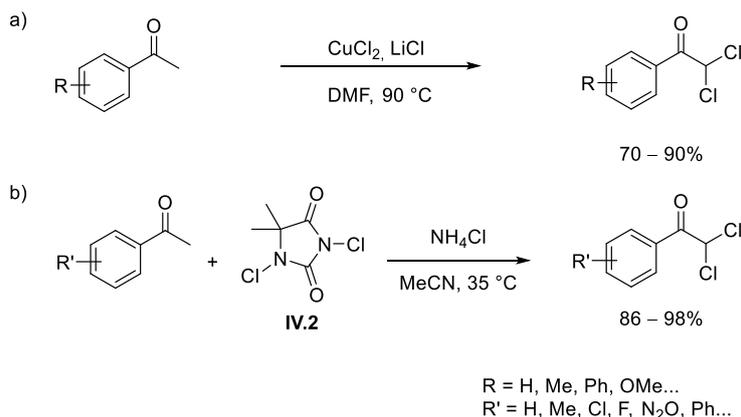


Schéma IV.2 – Exemples de synthèse de *gem*- α -dichlorocétones à partir de la cétone traitée avec (a) du chlorure de cuivre ou (b) un agent chlorant, ici le DCDMH (IV.2)

Enfin, des équivalents de cétones comme les cétimines peuvent également être utilisés pour réaliser cette synthèse.¹³

Cependant, ces méthodes souffrent de nombreuses limitations. La régiosélectivité de la réaction, ainsi que les polychlorations, sont souvent difficilement contrôlables.^{7b,6} Ces méthodes se limitent donc souvent au cas des cétones ne possédant qu'un seul site énolisable.

⁸ C. D. Gabbutt, J. D. Hepworth, B. Mark Heron, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5245. La dichlorocétone est obtenue après traitement à l'eau oxygénée.

⁹ (a) H. Mori, J. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 1418. (b) H. S. Bevinakatti, R. V. Newadkar, D. P. Borude, A. K. Mandal, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3843. (c) J. D. Prugh, A. A. Deana, J. M. Wiggins, *Synthesis* **1989**, 1989, 554. (d) L. De Buyck, B. Esprit, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1995**, *104*, 499.

¹⁰ (a) G. Iwasaki, M. Sano, M. Sodeoka, K. Yoshida, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4864. (b) D. Vražič, M. Jereb, K. K. Laali, S. Stavber, *Molecules* **2013**, *18*, 74.

¹¹ (a) J. A. Nobrega, S. M. C. Gonçalves, C. Peppe, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3711. (b) E. M. Kosower, W. J. Cole, G. S. Wu, D. E. Cardy, G. Meisters, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 630. (c) Pour une étude approfondie du mécanisme de la réaction du chlorure de cuivre(II) avec l'acétone, voir : J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5274.

¹² Z. Zheng, B. Han, P. Cheng, J. Niu, A. Wang, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9814.

¹³ W. Coppens, N. Schamp, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1972**, *81*, 643.

De plus, les conditions réactionnelles sont souvent fortement acides, ce qui restreint d'autant plus leur utilisation à des composés simples, comme les acétophénones présentées ci-dessus (Schéma IV.2).

1.1.2 Synthèse par chloration des alcynes

Une autre approche repose quant à elle sur la chloration d'alcynes. Lors de la réaction d'un alcyne avec le *N*-chlorosuccinimide dans le méthanol, les *gem*- α -dichlorocétone ont tout d'abord été identifiés comme des produits minoritaires de la réaction, le produit majoritaire correspondant au cétal (Schéma IV.3).¹⁴

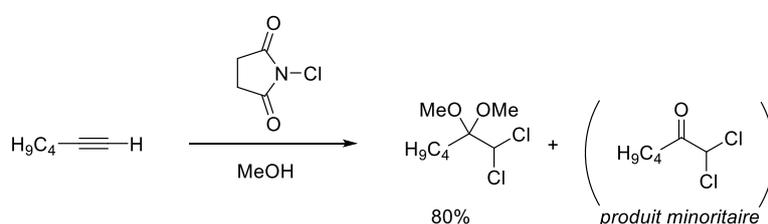


Schéma IV.3 – Réaction d'un alcyne avec le *N*-chlorosuccinimide dans le méthanol

Par traitement au dichlore dans l'acide acétique, il a été montré que la dichlorocétone était le produit majoritaire.¹⁵ Cette transformation a plus récemment été décrite en présence d'oxone® et de chlorure de potassium (Schéma IV.4).¹⁶ Un mélange d'oxone® et d'acide chlorhydrique permet également de réaliser cette synthèse.¹⁷ Enfin d'autres réactifs comme l'acide trichloroisocyanurique¹⁸ ou le *N*-chlorosuccinimide en présence de chlorure ferrique¹⁹ permettent également de réaliser cette transformation.

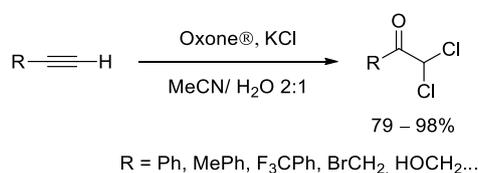


Schéma IV.4 – Synthèse de *gem*- α -dichlorocétone à partir d'un alcyne, exemples récents

¹⁴ S. F. Reed, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2195.

¹⁵ G. E. Heasley, C. Coddling, J. Sheehy, K. Gering, V. L. Heasley, D. F. Shellhamer, T. Rempel, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1773.

¹⁶ S. Madabhushi, R. Jillella, K. K. R. Mallu, K. R. Godala, V. S. Vangipuram, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3993.

¹⁷ K. K. Kwang, K. J. Nyong, K. K. Mahn, K. H. Rae, R. E. K., *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 603.

¹⁸ G. A. Hiegel, C. D. Bayne, B. Ridley, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1997.

¹⁹ J. Liu, W. Li, C. Wang, Y. Li, Z. Li, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4320.

Néanmoins, bien que les problèmes de régiosélectivité et de polychloration semblent résolus par ces méthodes, les substrats sont de nouveau limités aux alcynes simples, les conditions réactionnelles n'étant pas assez douces pour les appliquer à des alcynes plus fonctionnalisés.

1.1.3 Les méthodes organométalliques

Des stratégies basées sur la chimie organométallique ont également été mises en œuvre pour la synthèse des *gem*- α -dichlorocétone.

La première méthode consiste à faire réagir le dichlorométhyllithium sur un ester. Cette méthode, décrite dès les années 70 par le groupe de Normant, est apparue comme compatible avec la présence de certains groupements polaires comme des époxydes ou des alcools.²⁰ De nombreuses applications ont été développées par la suite,²¹ comme par exemple pour la synthèse de dérivés de phénylalanine (Schéma IV.5).²² Dans ce cas, le dichlorométhyllithium est préalablement formé par addition de dichlorométhane sur une solution de butyllithium à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'ester est ajouté dans un second temps à la solution pour obtenir la *gem*- α -dichlorocétone avec un excellent rendement.

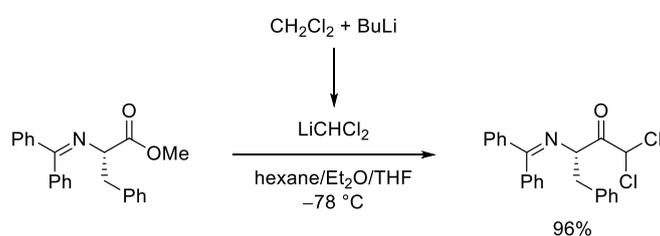


Schéma IV.5 – Synthèse d'une *gem*- α -dichlorocétone dérivée de la phénylalanine par traitement d'un ester avec le dichlorométhyllithium

Une autre stratégie, développée par Föhlisch peu de temps après, repose quant à elle sur la réaction d'un réactif de Grignard avec le chlorure de dichloroacétyle.²³ Cette réaction, effectuée de nouveau à basse température ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), dans le tétrahydrofurane et sous

²⁰ J. V. C. Bacquet, J.-F. Normant, *C. R. Acad. Sc. Paris* **1974**, 278, 929.

²¹ (a) J. Barluenga, L. Llavona, M. Yus, J. M. Concellón, *Tetrahedron* **1991**, 47, 7875. (b) R. S. Grainger, R. B. Owoare, P. Tisselli, J. W. Steed, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7899.

²² T. Onishi, Y. Otake, N. Hirose, T. Nakano, T. Torii, M. Nakazawa, K. Izawa, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6337.

²³ B. Föhlisch, R. Flogaus, *Synthesis* **1984**, 1984, 734.

atmosphère inerte, permet de synthétiser différentes dichlorocétone dont les groupements polaires ont été protégés, comme dans le cas de l'acétal **IV.3** (Schéma IV.6).

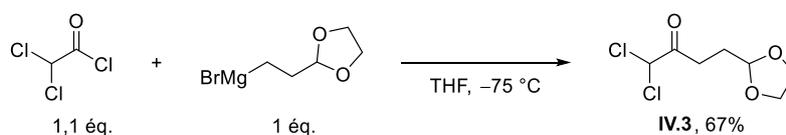


Schéma IV.6 – Exemple de la synthèse d'une *gem*- α -dichlorocétone par addition d'un réactif de Grignard sur le chlorure de dichloroacétyle

D'autres exemples de synthèses organométalliques plus rarement utilisées existent, comme par exemple avec des organomanganeux.²⁴ Toutes ces méthodes présentent néanmoins l'inconvénient d'utiliser un chlorure d'acyle, moins stable qu'un ester. En outre, compte-tenu de la propension du chlorure de dichloroacétyle à former un cétène en milieu basique, un contrôle accru de la température ainsi que des conditions de réaction très optimisées sont nécessaires. L'application de la chimie organométallique à la synthèse des dichlorocétone reste donc relativement limitée.

1.1.4 Synthèse à partir d'un dérivé trichloré

Shono a, quant à lui, développé une méthode utilisant l'alcool trichloré **IV.4** comme substrat. Trois étapes sont alors nécessaires pour obtenir le produit et cette stratégie reste limitée aux aryles ou alkyles cétones simples comme le composé **IV.5** (Schéma IV.7).²⁵

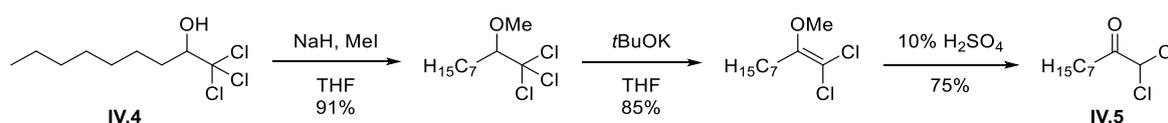


Schéma IV.7 – Synthèse d'une cétone dichlorée à partir de l'alcool trichloré **IV.4**

Enfin, une dernière méthode consiste à réduire les 1,1,1-trichlorocétone en 1,1-dichlorocétone. Les premières sont facilement accessibles par exemple par réaction du chlorure d'acyle correspondant. En effet, le chlorure de trichloroacétyle n'étant pas

²⁴ G. Friour, G. Cahiez, J. F. Normant, *Synthesis* **1984**, 37.

²⁵ T. Shono, N. Kise, A. Yamazaki, H. Ohmizu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1609.

énolisable, il ne peut pas conduire à la formation de cétène, contrairement au chlorure de dichloroacétyle, réduisant ainsi le nombre de réactions secondaires.

La réduction des trichlorocétones peut alors être effectuée avec le bromure de phénylmagnésium,²⁶ ou bien en présence d'un métal de transition réducteur comme le zinc ou le fer.²⁷ Cette deuxième approche, développée au laboratoire, est particulièrement intéressante car il a été montré que, suivant les conditions réactionnelles, il est possible d'obtenir le composé mono- ou dichloré **IV.6** et **IV.7**, ainsi que la méthylcétone **IV.8** à partir de la trichlorocétone **IV.9** (Schéma IV.8).

Ainsi, le zinc dans l'acide acétique à reflux fournit la méthylcétone **IV.8**. L'emploi du fer dans l'acide acétique seul ou dans un mélange acide acétique/toluène permet quant à lui de faire la di- ou la monoréduction respectivement.

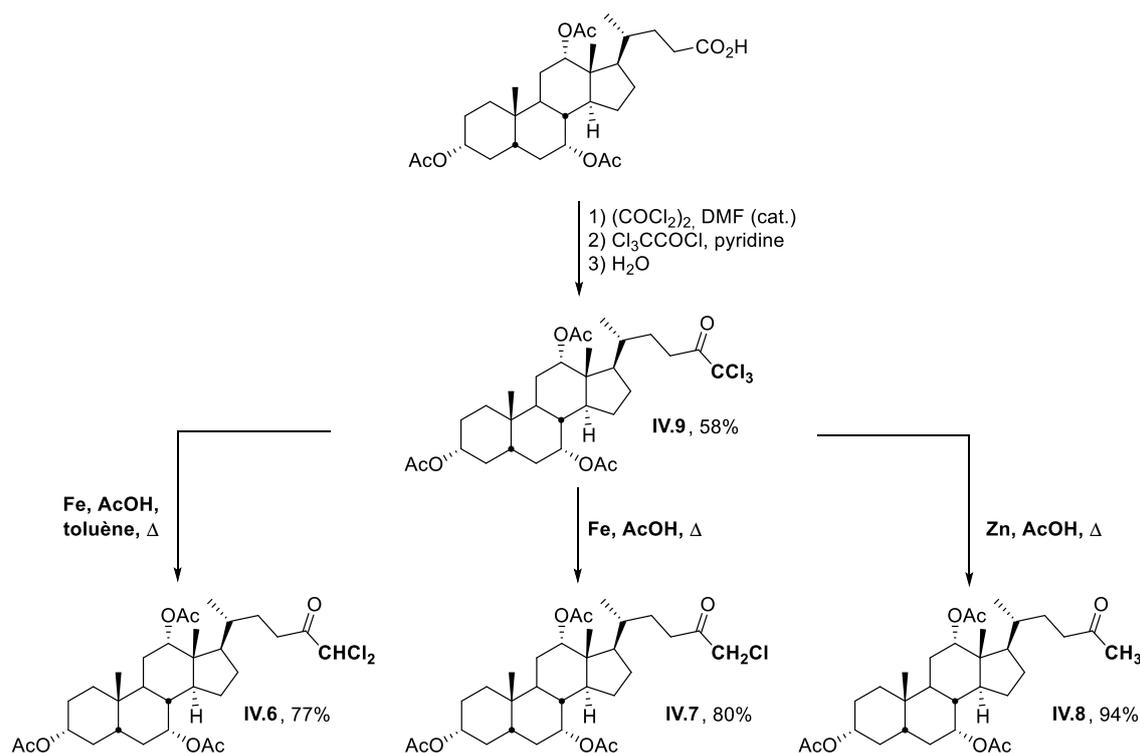


Schéma IV.8 – Synthèse de trichlorocétone **IV.9** à partir de l'acide.²⁸ Réduction du motif gem-trichloré pour la synthèse de la cétone **IV.8** ainsi que des di- et monochlorocétones correspondantes **IV.6** et **IV.7**.

²⁶ A. H. Essa, R. I. Lerrick, F. Tuna, R. W. Harrington, W. Clegg, M. J. Hall, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2756.

²⁷ S. Z. Zard, *Synlett* **2009**, 333.

²⁸ Le mécanisme sera discuté au Chapitre V dans le cadre de la synthèse de trifluorocétones.

A quelques exceptions près, la synthèse des *gem*- α -dichlorocétones est donc essentiellement limitée à la synthèse de composés simples, peu décorés comme les acétophénones ou les alkyles cétones et de nombreuses contraintes expérimentales existent. De nouvelles synthèses, compatibles avec une plus grande variété de groupements fonctionnels, sont donc requises pour pouvoir mieux explorer leurs réactivités.

1.2 Les *gem*- α -dichlorocétones comme intermédiaires de synthèse

Malgré les difficultés rencontrées lors des synthèses, quelques applications des *gem*- α -dichlorocétones ont été explorées. En particulier, le réarrangement de Favorskii de ces composés permettant d'accéder à des alcènes *Z* a été étudié attentivement par Schamp, Coppens et De Kimpe.²⁹

1.2.1 La synthèse d'alcènes *Z* via un réarrangement de Favorskii

Les alcènes sont présents dans de nombreuses molécules d'intérêt biologique.³⁰ Ils sont également des plateformes pour nombre de transformations chimiques, telles que les réactions populaires des prix Nobel Heck,³¹ Sharpless³² ou Grubbs,³³ pour ne citer qu'elles.

La stéréochimie *Z* ou *E* d'une oléfine est primordiale, celle-ci influençant les propriétés chimiques et biologiques du composé.³⁴ Le couple acide maléique/acide fumarique est un bon exemple pour appréhender ces différences. Qu'il s'agisse des constantes physiques comme la

²⁹ (a) N. Schamp, W. Coppens, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 2697. (b) N. Schamp, N. De Kimpe, W. Coppens, *Tetrahedron* **1975**, 31, 2081. (c) R. Verhe, L. De Buyck, N. De Kimpe, V. P. Kudesia, N. Schamp, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1256.

³⁰ Pour des exemples de composés naturels contenant des oléfines, voir : (a) B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.* **1963**, 238, 3229. (b) V. N. Odinokov, *Chem. Nat. Compd.* **2000**, 36, 11. (c) M. S. Karatholuvhu, A. Sinclair, A. F. Newton, M.-L. Alcaraz, R. A. Stockman, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12656. (d) C.-D. Pham, R. Hartmann, P. Böhrer, B. Stork, S. Wesselborg, W. Lin, D. Lai, P. Proksch, *Org. Lett.* **2014**, 16, 266.

³¹ (a) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320. (b) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1133.

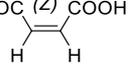
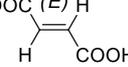
³² K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024. (Nobel lecture)

³³ R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3760. (Nobel lecture)

³⁴ W.-Y. Siau, Y. Zhang, Y. Zhao, In *Stereoselective Alkene Synthesis*, (Ed. Wang), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2012**, 33.

température de fusion, ou des constantes chimiques comme les pKa, celles-ci démontrent la non équivalence des composés *Z* et *E* (Tableau IV.1).³⁵

Tableau IV.1 - Différences de propriétés physiques et chimiques de deux isomères (*Z*) et (*E*), l'acide maléique et l'acide fumarique

Composé	HOOC (<i>Z</i>) COOH 	HOOC (<i>E</i>) H 
	acide maléique	acide fumarique
Température de fusion	130 °C	286 °C
pKa ₁	1,8	3,0
pKa ₂	6,6	4,5
Solubilité dans l'eau (à 25 °C)	788 g.L ⁻¹	7 g.L ⁻¹

La stéréosélectivité des réactions utilisées pour la synthèse d'oléfines est donc cruciale. Tandis que bon nombre de méthodes décrivent la synthèse d'oléfines *E*,³⁶ thermodynamiquement plus stables, les stratégies pour obtenir sélectivement des oléfines *Z* sont comparativement plus rares et moins documentées.³⁷ La réaction de Wittig elle-même, connue pour favoriser l'isomère *Z*, ne permet pas toujours d'obtenir celui-ci exclusivement.³⁸

Une autre méthode de synthèse d'oléfines *Z* peu connue repose sur la réaction de Favorskii³⁹ des *gem*- α -dichlorocétone.^{25,29}

Décrit par Favorskii à la fin du XIX^{ème} siècle, le réarrangement des α -chlorocétone en conditions basiques a été largement utilisé, en particulier pour les contractions de cycle, comme dans le cas de la synthèse de la (+)-dihydronepetalactone (Schéma IV.9).

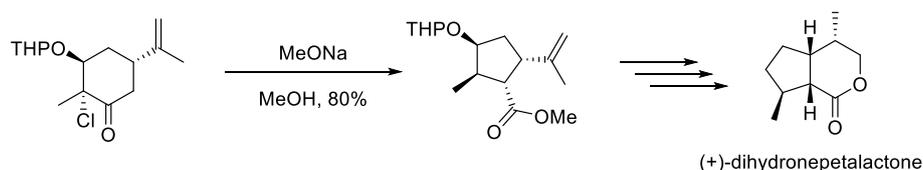


Schéma IV.9 – Réarrangement de Favorskii d'une chlorocétone pour la synthèse de la (+)-dihydronepetalactone

³⁵ M. B. Smith, J. March, In *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**, 425.

³⁶ K. C. Nicolaou, M. W. Härter, J. L. Gunzner, A. Nadin, *Liebigs Ann.* **1997**, 1997, 1283.

³⁷ W.-Y. Siau, Y. Zhang, Y. Zhao, In *Stereoselective Alkene Synthesis*, (Ed. Wang), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2012**, 33.

³⁸ Typiquement, la sélectivité est de 9:1 en faveur de l'isomère *Z* pour les réactions de Wittig entre un ylure non stabilisé et un aldéhyde dans un solvant aprotique polaire.³⁷

³⁹ (a) A. Favorskii, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1894**, 26, 559. (b) A. Favorskii, *J. Prakt. Chem./Chem. Zeit.* **1895**, 51, 533.

La transformation n'a cependant pas été beaucoup appliquée aux *gem*- α -dichlorocétones, essentiellement à cause des difficultés de synthèse des précurseurs. Pourtant le résultat est particulièrement intéressant. En effet, en présence d'une base, l'ester α,β -insaturé **IV.10** est obtenu et seule l'oléfine de configuration *Z* est observée (Schéma IV.10).

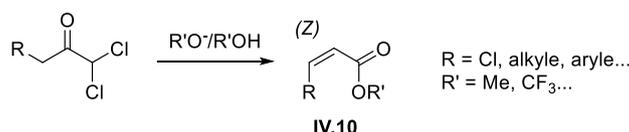


Schéma IV.10 – Réaction de Favorskii des *gem*- α -dichlorocétones

Cette réaction est à rapprocher de la modification de Still-Gennari de la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons qui permet aussi d'obtenir des esters α,β -insaturés de configuration *Z*.⁴⁰

La sélectivité peut être expliquée par le mécanisme supposé de la réaction (Schéma IV.11).⁴¹ En présence d'une base, le cation oxyallylique **IV.11** est formé.⁴² De plus, il a été démontré que la géométrie *W* dessinée ici correspond à la conformation la plus stable⁴³ et est prépondérante dans le milieu réactionnel.⁴⁴ Le cation peut ensuite conduire par électrocyclisation à la cyclopropanone **IV.12**.

D'après les règles de Woodward-Hoffmann,⁴⁵ cette réaction électrocyclique à deux électrons est disrotatoire en conditions thermiques d'où la sélectivité *cis* observée. La cyclopropanone intermédiaire subit ensuite la méthanolyse qui entraîne l'ouverture du cycle en éliminant un chlorure pour former l'ester α,β -insaturé de géométrie *Z* **IV.10**.

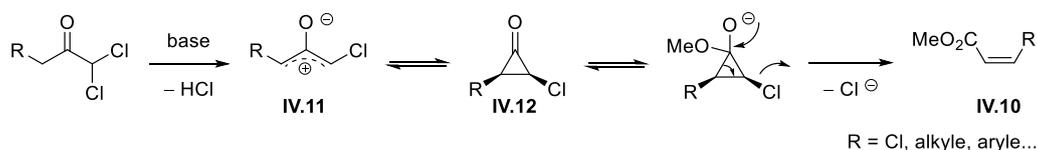


Schéma IV.11 – Mécanisme du réarrangement de Favorskii des *gem*- α -dichlorocétones

⁴⁰ W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405.

⁴¹ (a) F. G. Bordwell, J. G. Strong, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 579. (b) F. G. Bordwell, M. W. Carlson, A. C. Knipe, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3949. (c) V. Moliner, R. Castillo, V. S. Safont, M. Oliva, S. Bohn, I. Tuñón, J. Andrés, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1941.

⁴² (a) F. G. Bordwell, M. W. Carlson, A. C. Knipe, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3949. (b) F. G. Bordwell, M. W. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3951.

⁴³ (a) P. v. R. Schleyer, T. M. Su, M. Saunders, J. C. Rosenfeld, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5174.

⁴⁴ H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 1.

⁴⁵ R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 395.

Cette application est cependant restée relativement discrète, en comparaison de celle consistant à piéger le cation oxyallylique avec un diène riche dans une réaction de cycloaddition.

1.2.2 Les réactions de cycloaddition [4+3]

La première cycloaddition [4+3] impliquant un cation oxyallylique a été décrite dans les années 60 par Fort. Suggérant que cet intermédiaire est impliqué dans la réaction de Favorskii, l'auteur décrit son piégeage par le furane (Schéma IV.12).⁴⁶

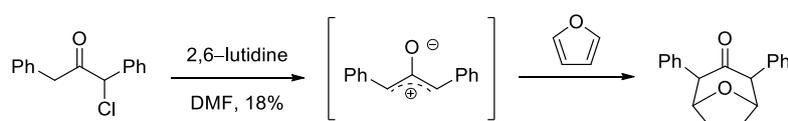


Schéma IV.12 – Premier exemple de cycloaddition [4+3] par piégeage de l'intermédiaire cationique de la réaction de Favorskii

Depuis ce premier exemple, la réaction a été intensivement étudiée.^{44,47} Elle ouvre en effet la possibilité de former des cycles à 7 chaînons dont la synthèse n'est pas toujours évidente.⁴⁸

L'application de cette réaction aux *gem*- α -dichlorocétones a été étudiée par la suite par le groupe de Föhlisch dans les années 80 et 90. Il est possible de réaliser cette réaction avec le furane de manière inter-⁴⁹ ou intramoléculaire en présence d'une base faible comme la triéthylamine.⁵⁰ Ces conditions ont permis par exemple, la synthèse de l'adduit **IV.13** avec un bon rendement (Schéma IV.13).

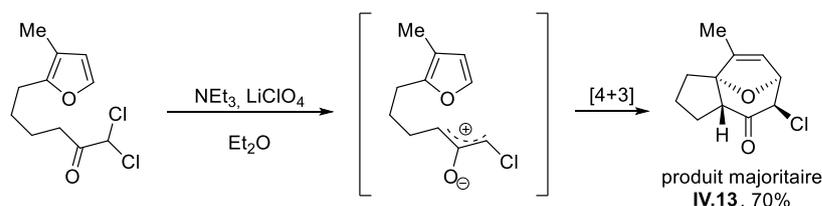


Schéma IV.13 – Addition [4+3] intramoléculaire d'une *gem*- α -dichlorocétone^{50b}

⁴⁶ A. W. Fort, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4979.

⁴⁷ Pour des revues sur le sujet, voir : (a) J. H. Rigby, F. C. Pigge, In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., **1997**, 351. (b) M. Harmata, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8886.

⁴⁸ K. T. de Oliveira, B. M. Servilha, L. de C. Alves, A. L. Desiderá, T. J. Brocksom, In *Stud. Nat. Prod. Chem.*, (Ed. Atta ur), Elsevier, **2014**, *42*, 421.

⁴⁹ B. Föhlisch, D. Krimmer, E. Gehrlach, D. Käshammer, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1585.

⁵⁰ (a) B. Föhlisch, R. Herter, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2580. (b) R. Kaiser, B. Föhlisch, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1504.

Cependant, la cycloaddition entre souvent en compétition avec la réaction de Favorskii décrite précédemment. Ainsi, dans le trifluoroéthanol en présence du trifluoroéthanolate de sodium, les *gem*- α -dichlorocétone conduisent majoritairement aux esters α,β -insaturés, à l'exception de la 1,1,3-trichloroacétone.⁵¹

En réalité, les cycloadditions avec les α,α -dichlorocétone restent essentiellement limitées à celle de la 1,1,3-trichloroacétone avec laquelle la réaction reste efficace. Cette technologie a par exemple permis la construction de la structure centrale tricyclique des cyathines (Schéma IV.14).⁵²

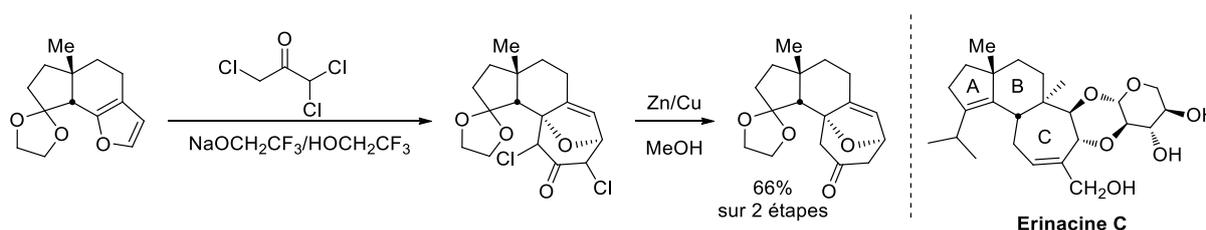


Schéma IV.14 – Application de la cycloaddition à la synthèse du corps tricyclique des cyathines dont fait partie l'Erinacine C

Ainsi, l'utilisation des cations oxyallyliques dérivés des *gem*- α -dichlorocétone reste relativement restreinte à des structures simples. De plus, la compétition entre le réarrangement de Favorskii et la cycloaddition [4+3] limite les applications de la cycloaddition.

1.2.3 Les *gem*- α -dichlorocétone comme précurseurs d'hétérocycles

A l'image des chlorocétone, les dichlorocétone peuvent être considérées comme des précurseurs d'hétérocycles comme des dérivés de pyrazoles⁵³ ou de furanes.⁵⁴

La synthèse de 1,2,3-triazoles décrite par Sakai dans les années 80⁵⁵ et récemment remise au goût du jour par Westermann⁵⁶ est un bon exemple de l'intérêt que présentent ces

⁵¹ (a) R. S. Grainger, R. B. Owoare, P. Tisselli, J. W. Steed, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7899. (b) B. Föhlich, T. Franz, G. Kreiselmeyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 4687.

⁵² D. L. Wright, C. R. Whitehead, E. H. Sessions, I. Ghiviriga, D. A. Frey, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1535.

⁵³ M. Takahashi, M. Zheng, T. Oshida, K. Narahara, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 205.

⁵⁴ Pour la synthèse de furanes via une addition de Michael de l'énolate de lithium de la dichlorocétone, voir : G. A. Kraus, Z. Wan, *Synlett* **1997**, 1259. Pour une synthèse d'hydroxyfuranones, voir : R. Franzén, L. Kronberg, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3905.

⁵⁵ K. Sakai, N. Hida, K. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 179.

dichlorocétone. En effet, la synthèse de 1,2,3-triazoles repose aujourd'hui essentiellement sur la chimie dite « click » qui utilise du cuivre(I),⁵⁷ ce qui restreint son application dans les organismes vivants à cause de la relative toxicité du cuivre(I). En effet, traitées par du cuivre(I), certaines cellules ne peuvent plus se diviser, tandis que d'autres meurent en peu de temps, ce qui limite l'extension de cette chimie *in vivo*. L'utilisation d'alcynes tendus, comme le cyclooctyne, a cependant permis de s'affranchir de l'emploi de catalyseurs métalliques.⁵⁸

La stratégie de Sakai consiste quant à elle en l'attaque nucléophile d'une amine primaire sur une tosylhydrazone *gem*- α -dichlorée, elle-même synthétisée à partir de la cétone correspondante (Schéma IV.15).⁵⁵

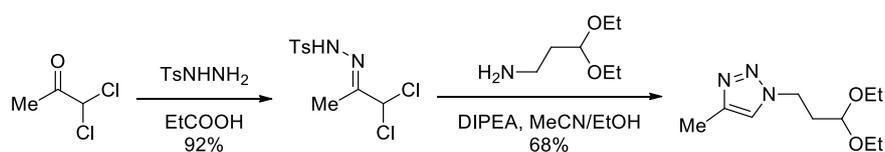


Schéma IV.15 – Exemple d'une synthèse de triazole à partir d'une cétone *gem*- α -dichlorée

Toutefois, tandis que les amines ont pu être variées, seules deux hydrazones ont été utilisées, probablement à cause de la difficulté à synthétiser les cétones.

D'autres applications des *gem*- α -dichlorocétone peuvent être trouvées dans la littérature, certaines impliquant des mécanismes radicalaires. Elles ont pu par exemple être employées, à l'image des trichlorocétone, dans des réactions d'addition et de cyclisation radicalaires par transfert d'atome.⁵⁹ En outre, par réaction avec du chlorure de cuivre(I), des énamides α,α -dichlorés donnent accès à des hétérocycles azotés par cyclisation radicalaire.⁶⁰ Enfin, des couplages avec des dérivés carbonyles⁶¹ ou bien une réaction d'allylation,⁶² réalisés à l'aide d'indium, ont été étudiés par le groupe de Peppe.

Ainsi, il serait intéressant de développer une méthode plus efficace pour la synthèse de *gem*- α -dichlorocétone, et en particulier une méthode qui soit compatible avec un plus large

⁵⁶ S. S. van Berkel, S. Brauch, L. Gabriel, M. Henze, S. Stark, D. Vasilev, L. A. Wessjohann, M. Abbas, B. Westermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5343.

⁵⁷ J. E. Hein, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.

⁵⁸ E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974.

⁵⁹ K. Thommes, B. İçli, R. Scopelliti, K. Severin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6899.

⁶⁰ D. T. Davies, N. Kapur, A. F. Parsons, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8615.

⁶¹ (a) C. Peppe, R. Pavão das Chagas, *Synlett* **2004**, 1187. (b) C. Peppe, R. P. das Chagas, *Synlett* **2006**, 605.

⁶² P. Clovis, A. N. Jose, D. D. Lia, A. P. M. Marcos, *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 597.

panel de groupements fonctionnels. Ceci apporterait également plus d'opportunités pour étudier leur réactivité très particulière.

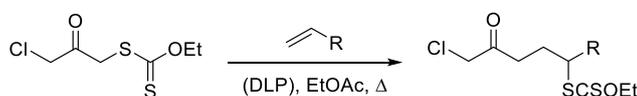
2 Principe général

Nous nous sommes donc attachés à élaborer une telle méthode à l'aide de la chimie radicalaire des xanthates.

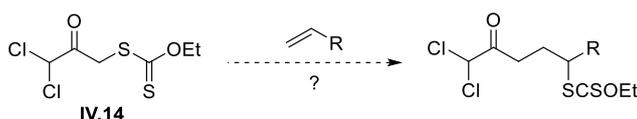
En effet, nous avons déjà vu que les conditions réactionnelles sont compatibles avec les α -chlorocétones (Chapitre II, § 3.2).⁶³ La question de la transposition de cette stratégie aux *gem*- α -dichlorocétones se pose alors.

En outre, l'utilisation de conditions neutres plaide en faveur d'un succès pour cette approche, les *gem*- α -dichlorocétones étant sensibles aux conditions basiques comme nous l'avons vu précédemment. Ainsi, la synthèse puis l'addition du xanthate **IV.14** sur des oléfines devraient permettre d'obtenir un grand nombre de dérivés (Schéma IV.16).

Synthèse de chlorocétones déjà décrite



Synthèse de dichlorocétones envisagée



R = alkyle, NPhth, OAc...

Schéma IV.16 – Synthèse de dérivés d' α -chlorocétones – Peut-on transposer ce principe à la synthèse de dérivés de *gem*- α -dichlorocétones ?

Cette réaction donnerait en effet la possibilité de s'affranchir des limites impliquées par la chimie ionique en ce qui concerne les groupements fonctionnels qui peuvent être introduits et d'avoir ainsi accès à une plus large variété de composés.

⁶³ (a) O. Bergeot, C. Corsi, M. El Qacemi, S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem* **2006**, 4, 278. (b) M. de Greef, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1773.

De plus, elle permet de formellement alkyler l' α,α -dichloroacétone, une réaction impossible par voie ionique à cause de la grande fragilité de ce composé en conditions basiques (Schéma IV.17).

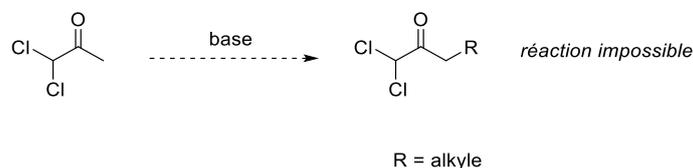


Schéma IV.17 – Alkylation directe pour la synthèse de *gem*- α -dichlorocétones – Réaction impossible

Cette réaction s'inscrit alors dans la problématique plus large d'alkylation des cétones de manière « idéale » décrite au premier chapitre. (Chapitre I, § 1) Les études préliminaires de ce projet ont été conduites par le Dr Shiguang Li et le projet a été poursuivi ensuite en collaboration avec le Dr Lorenzo V. White.

3 Synthèse du xanthate IV.14

Pour vérifier notre hypothèse, la première étape a consisté à trouver les conditions adéquates pour la synthèse du xanthate IV.14.

La 1,1,3-trichloropropanone (IV.15) étant commerciale et bon marché (environ 170 €/kg)⁶⁴, elle nous est apparue comme un bon substrat pour démarrer le projet, le xanthate IV.14 pouvant alors être obtenu par substitution nucléophile (Tableau IV.2).

3.1 Synthèse du xanthate d'éthyle IV.14

La première volonté était de pouvoir isoler le produit sans étape de purification par chromatographie sur colonne. En effet, le but étant de pouvoir produire ce xanthate sur plusieurs grammes, une purification par recristallisation nous apparaissait comme préférable.

⁶⁴ www.sigmaaldrich.com (consulté le 11/08/2016)

Toutefois, les conditions classiques pour cette réaction n'ont pas permis d'isoler le produit pur sans avoir recours à la chromatographie (Tableau IV.2).

En effet, de nombreux produits secondaires apparaissent au cours de la réaction, ceci étant probablement dû à la polysubstitution des atomes de chlore et à la dégradation des produits résultants. Compte-tenu de la faible différence de polarité entre la trichloroacétone **IV.15**, le produit désiré et ceux de polysubstitution, l'étape de purification s'est avérée difficile. Le xanthate **IV.14** a été isolé sous forme d'une huile jaune avec un rendement modeste de 43% (Tableau IV.2, entrée 1).

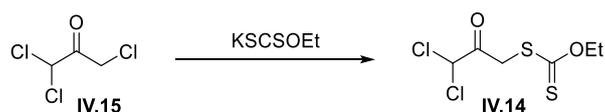
Bien que cette première expérience soit quelque peu décevante, elle nous a permis de démontrer la faisabilité de la synthèse et nous a encouragé à poursuivre nos investigations. Les autres solvants comme l'acide acétique ou le trifluoroéthanol n'ont pas apporté d'améliorations (Tableau IV.2, entrée 2 – 3). L'utilisation du diméthylformamide à $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ sur petite échelle a permis d'améliorer sensiblement le rendement. Le produit est obtenu sans avoir recours à une étape de purification, ce qui était le but recherché (Tableau IV.2, entrée 4). Cependant, la montée en échelle n'a pas permis de renouveler ce résultat, les produits secondaires apparaissant dans ce cas (Tableau IV.2, entrée 5).

Ayant constaté que le produit est un liquide à température ambiante mais un solide à plus basse température, nous nous sommes intéressés à une autre méthode développée au laboratoire pour la synthèse du xanthate dérivé de l' α -chloroacétone.

Comme nous l'avons décrit précédemment (Chapitre II, § 3.2), celle-ci a été réalisée dans l'eau car le produit monosubstitué précipite dès qu'il est formé. Cependant, contrairement à la 1,3-dichloroacétone, la trichloroacétone **IV.15** n'est que peu miscible avec l'eau et seule une conversion de 30% est observée dans ces conditions (Tableau IV.2, entrée 6).

Le produit étant soluble dans la trichloroacétone **IV.15**, aucun précipité n'est obtenu. Pour pallier ces difficultés, de l'éthanol a été ajouté afin d'obtenir une seule phase. Un précipité apparaît mais correspond cependant à un mélange du xanthate désiré et des produits polysubstitués (Tableau IV.2, entrée 7). Une température plus basse n'a pas permis d'améliorer ce résultat (Tableau IV.2, entrée 8).

Tableau IV.2 – Optimisation de la synthèse du xanthate IV.14



Entrée	IV.15	KSCSOEt	Solvant	T °C	Purification	Rendement
1	1 éq.	1,01 éq.	Acétone	0 °C	Chromatographie	43%
2	1,1 éq.	1 éq.	CF ₃ CH ₂ OH	0 °C	— ^a	—
3	1,1 éq.	1 éq.	AcOH	0 °C	— ^a	—
4	1,1 éq.	1 éq.	DMF	-5 °C	— ^c	68%
5	1,1 éq.	1 éq.	DMF	-5 °C	Chromatographie ^d	62%
6	1 éq.	1,01 éq.	H ₂ O	0 °C	— ^a	—
7	1 éq.	1,01 éq.	EtOH/H ₂ O 1:3	0 °C	— ^a	—
8	1 éq.	1,01 éq.	EtOH/H ₂ O 1:3	-20 °C	— ^a	—
9	10 éq.	1 éq.	—	-5 °C	—	— ^e
10	10 éq.	1 éq.	Et ₂ O	-5 °C	Chromatographie	76%

a) présence de nombreux produits secondaires, purification non tentée. b) pas de réaction. c) sur petite échelle (1 mmol). d) sur 45 mmol. e) Pas de réaction : la trichlorocétone est solide à cette température.

Finalement, l'utilisation d'un excès de trichloroacétone **IV.15** permettant de limiter au maximum la formation des produits de polysubstitution a été envisagée. Nous avons constaté également qu'une température de -5 °C favorise la monosubstitution. La trichloroacétone **IV.15** étant solide à cette température (point de fusion : 13.6 – 15.5 °C), elle ne peut donc pas être utilisée comme solvant (Tableau IV.2, entrée 9).⁶⁵ La réaction a alors été effectuée en présence d'un minimum de diéther (1,1,3-trichloroacétone/Et₂O 10:1) qui permet au mélange réactionnel de rester sous forme liquide. Un maximum de trichloroacétone **IV.15** peut ensuite être évaporé sous vide, le reste étant éliminé par chromatographie sur colonne (Tableau IV.2, entrée 10).

Le sel de xanthate doit être néanmoins lentement additionné au milieu réactionnel. En effet, celui-ci est très certainement suffisamment basique pour entraîner la formation de l'énolate à partir du xanthate **IV.14** déjà formé. Ceci conduit alors à la formation du cation oxyallylique **IV.16** d'où une quantité non négligeable de produits de polysubstitution (Schéma IV.18). L'addition lente de sel de xanthate permet alors de garder la basicité du milieu réactionnel à son niveau le plus faible.

⁶⁵ S. Uyeo, S. Mizukami, T. Kubota, S. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5339.

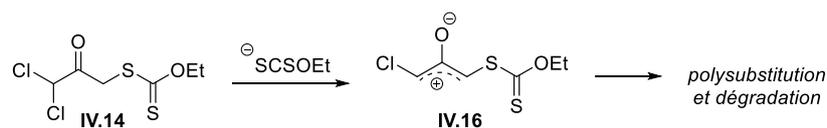


Schéma IV.18 – Rationnalisation de la formation des produits de polysubstitution

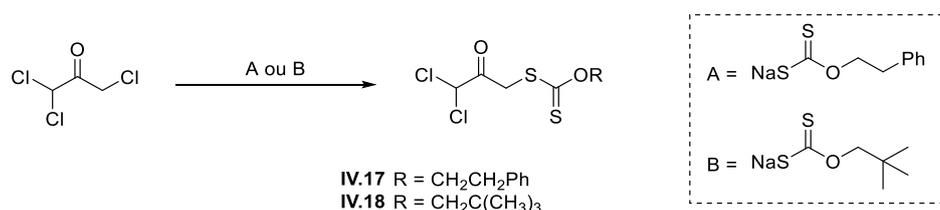
Bien que l'idée initiale de s'affranchir de la purification par chromatographie n'ait pu être atteinte, celle-ci a été largement simplifiée par une optimisation des conditions réactionnelles permettant de réduire au maximum la présence de composés polysubstitués. Le produit IV.14 peut être obtenu sur une échelle de plusieurs grammes en une étape, de manière reproductible, et avec un rendement de l'ordre de 65 à 76%.

3.2 Synthèse des xanthates de *O*-phénéthyle et de *O*-néopentyle

Poursuivant toujours l'idée d'une purification par cristallisation du xanthate, nous avons cherché à synthétiser les xanthates de *O*-phénéthyle IV.17 et de *O*-néopentyle IV.18.

Cependant, les résultats sont similaires à ceux obtenus avec le sel d'éthyle, la présence de nombreux produits secondaires apparaissant comme inévitable dans les conditions testées. Ces deux produits sont également des huiles et ne permettent pas de s'affranchir de la purification par colonne (Tableau IV.3).

Tableau IV.3 – Synthèse des dérivés phénéthyle IV.17 et néopentyle IV.18



Entrée	IV.15	A ou B	Solvant	T °C	Purification	Rendement
1	10 éq.	A (1 éq.)	Et ₂ O	-5 °C	Chromatographie	64%
2	1,1 éq.	B (1 éq.)	H ₂ O	0 °C	–	– ^b
3	1 éq.	A (1,5 éq.)	Acétone/H ₂ O 1:1	0 °C	– ^a	–
4	1 éq.	A (1,01 éq.)	H ₂ O	0 °C	– ^a	–

a) présence de nombreux produits secondaires, purification non tentée. b) le produit ne précipite pas, la réaction a été abandonnée.

Ces dérivés de xanthates n'améliorant pas sensiblement la réaction ni l'étape de purification, le projet a été poursuivi avec le dérivé d'éthyle, dont le sel correspondant est commercial, contrairement aux sels de phényle et de néopentyle.

4 Nouvel accès aux *gem*- α -dichlorocétones

Après avoir obtenu une quantité suffisante de xanthate **IV.14**, nous nous sommes tournés vers l'étude de la réaction d'addition radicalaire.

4.1 Additions sur des oléfines

Nous avons été satisfaits de constater que l'addition du xanthate **IV.14** sur diverses oléfines procède dans les conditions standards de la réaction, c'est-à-dire en présence d'un excès d'oléfine⁶⁶ et d'une quantité substœchiométrique de peroxyde de dilauroyle, au reflux de l'acétate d'éthyle.

Les adduits sont alors obtenus avec de bons rendements allant de 61 à 98% (Schéma IV.19).

A nouveau, la tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels est importante (Schéma IV.19). Des esters (adduits **IV.19a-c**), des époxydes (**IV.19d**) ou des alcools libres (composés **IV.19e-f**) peuvent être introduits. Les composés aromatiques **IV.19g** et **IV.19h** montrent que cette stratégie peut également servir pour la synthèse de structures simples, comme un dérivé de pentafluorobenzène. De même, la réaction tolère les cétones aliphatiques (produit **IV.19i**) ou aromatiques (produit **IV.19j**), les dérivés silylés (**IV.19k**) et les amines protégées (adduits **IV.19l-o**). Entre autres, l'addition sur le vinylphthalimide est intéressante. En effet, malgré la propension de cette oléfine à polymériser,⁶⁷ la réaction peut être contrôlée pour effectuer uniquement la monoaddition avec un bon rendement.

Enfin, il est également possible de greffer le motif *gem*- α -dichlorocétone sur un dérivé de glucosamine pour former l'adduit **IV.19p**, ou bien pour obtenir des dérivés de terpènes

⁶⁶ L'oléfine peut également être utilisée comme réactif en défaut, essentiellement pour simplifier l'étape de purification. Voir partie expérimentale.

⁶⁷ B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3279.

comme le norbornane **IV.19q**. Dans la volonté d'étendre ce champ d'application, un essai d'addition a également été réalisé sur un stéroïde. Cependant, cette réaction n'a pas donné de résultats concluants, aucune réaction n'étant observée.

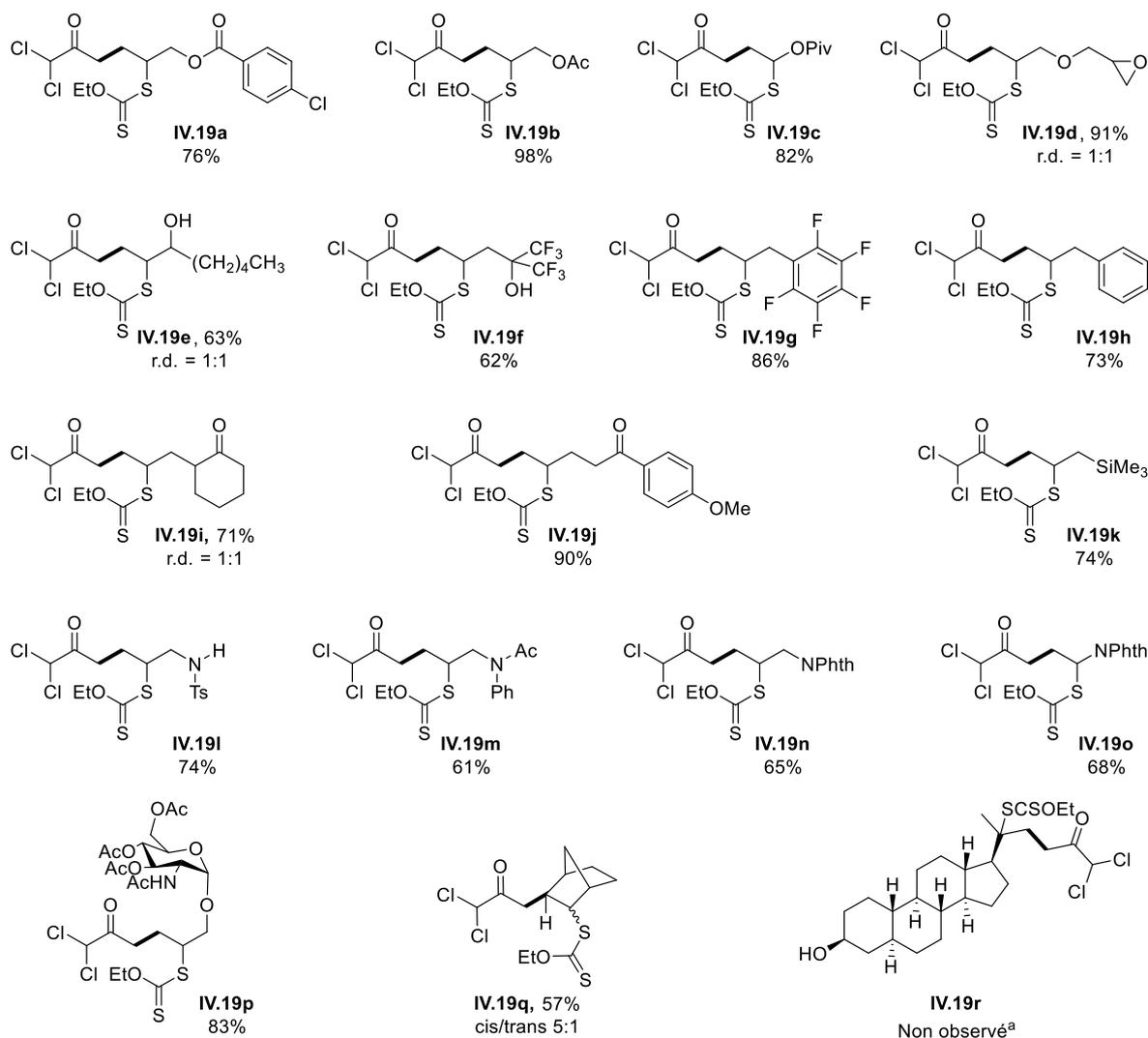
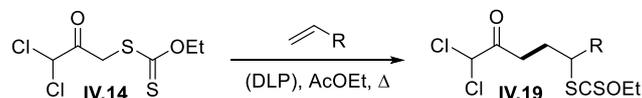


Schéma IV.19 – Synthèse des *gem*- α -dichlorocétones **IV.19** par addition radicalaire.

a) Aucune réaction n'a été observée en présence de DLP, les substrats ont été récupérés, voir discussion.

Ainsi, cette stratégie a permis d'obtenir une très grande variété de *gem*- α -dichlorocétones qui n'étaient pas accessibles jusqu'à maintenant par les synthèses classiques. Ce large panel peut permettre de mieux étudier leurs réactivités dans les réactions

de Favorskii ou les cycloadditions, par exemple. En outre, de nouvelles réactivités de cette fonction quelque peu méconnue pourront être ainsi investiguées.

4.2 Une seconde réaction radicalaire pour augmenter la complexité structurale

Les adduits obtenus lors de la première addition radicalaire peuvent être davantage transformés grâce à une seconde addition radicalaire, mettant en œuvre toute la puissance de la réaction des xanthates pour obtenir des molécules plus fonctionnalisées.

4.2.1 Deuxième addition sur des oléfines aliphatiques

Une première idée a été d'envisager un allongement de la chaîne aliphatique grâce à une seconde addition. En particulier, les adduits **IV.19c** et **IV.19o** correspondant à l'addition du premier xanthate **IV.14** respectivement sur le pivalate de vinyle et sur le vinylphthalimide peuvent être introduits dans une deuxième réaction radicalaire, les radicaux qu'ils engendrent étant stabilisés par l'hétéroatome en position α .

La réaction de l'adduit **IV.19c**, dérivé du pivalate de vinyle, avec l'allylbenzène ou avec l'allyltosylamine n'a malheureusement pas conduit à des résultats satisfaisants. En effet, on observe en RMN ^1H du brut réactionnel une disparition du pic caractéristique de l'hydrogène *gem*-dichloré, plaidant ainsi pour la dégradation de ce motif. Aucun produit majoritaire n'a pu néanmoins être isolé (Schéma IV.20).

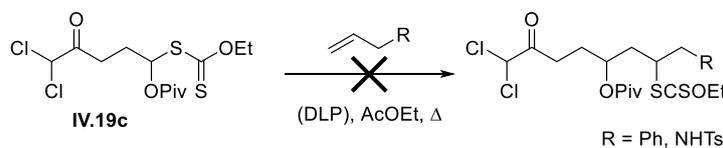


Schéma IV.20 – Essais de deuxième addition sur l'adduit **IV.19c**

A contrario, dans le cas de l'adduit **IV.19o**, la seconde addition a été réalisable et a permis d'obtenir le composé **IV.20**. Le rendement reste cependant modéré, ceci pouvant être expliqué par un nombre important de produits secondaires ou de dégradation qui n'ont pas pu être isolés. Cette réaction permet donc d'introduire par exemple deux amines protégées avec des groupements protecteurs différents en position 4 et 7 vis-à-vis de la cétone.

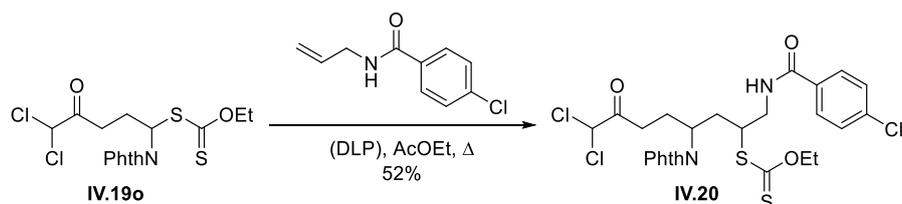


Schéma IV.21 – Seconde addition radicalaire de l'adduit **IV.19o**

La difficulté à effectuer la deuxième addition radicalaire avec le dérivé **IV.19c** (Schéma IV.20) et la dégradation du motif dichloré peuvent être expliqués en partie par des réactions secondaires comme la possibilité qu'a le radical **IV.21** à arracher l'hydrogène du motif, idéalement positionné (Schéma IV.22). En effet, ce transfert [1,5] d'hydrogène engendre un radical en position α de la cétone **IV.22**, ainsi stabilisé par mésomérie, et également par les deux atomes de chlore. La formation de ce nouveau radical peut ensuite conduire à de nombreux produits secondaires.

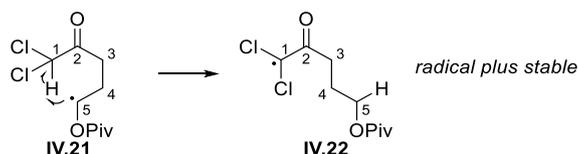


Schéma IV.22 – Transfert [1,5] d'hydrogène pouvant expliquer en partie les difficultés à réaliser la deuxième addition radicalaire

Le radical en position α du phthalimide, issu du xanthate **IV.19o**, est plus stabilisé que celui en position α du pivalate provenant du xanthate **IV.19e**,⁶⁷ la chaîne se propage plus rapidement et elle peut plus facilement concurrencer le transfert d'hydrogène, d'où la possibilité d'isoler le produit de deuxième addition **IV.20**.

4.2.2 Cyclisation sur les noyaux aromatiques

La chimie radicalaire des xanthates n'est pas limitée aux simples additions intermoléculaires sur des oléfines. En effet, il est également possible de réaliser des additions intramoléculaires, comme des cyclisations sur des noyaux aromatiques (Chapitre I, § 4.4.2).

Ainsi la synthèse des indolines substituées **IV.23a** et **IV.23b** a pu être effectuée suivant une méthode développée au laboratoire.⁶⁸ Une première addition radicalaire du xanthate **IV.14** sur une allylaniline suivie d'une cyclisation sur le noyau aromatique fournit les

⁶⁸ T.-M. Ly, B. Quiclet-Sire, B. Sortais, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.

indolines **IV.23a–b**. Dans les deux cas, le peroxyde de dilauroyle est utilisé comme initiateur radicalaire et l'acétate d'éthyle est le solvant. Cependant, dans le cas de la cyclisation, il est introduit en quantité stoechiométrique car il agit également comme oxydant. En outre, le mélange réactionnel est dix fois plus dilué que dans la première étape pour favoriser la réaction intramoléculaire (Schéma IV.23).

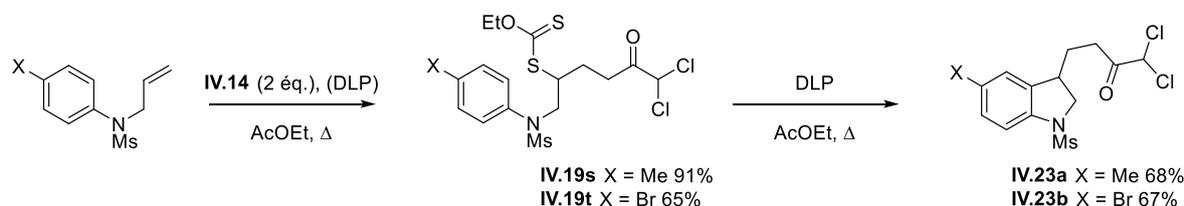


Schéma IV.23 – Synthèses en deux étapes d'indolines comportant le motif *gem*- α -dichlorocétone

De même, un essai de synthèse de la tétralone **IV.24** a été réalisé à partir de l'adduit **IV.19j** (Schéma IV.19). Cette synthèse décrite par le laboratoire à la fin des années 90, repose sur la cyclisation du radical sur le noyau aromatique pour former le cycle à 6 chaînons (Chapitre II, § 3.5).⁶⁹

Cependant, cette réaction n'a pas été observée et le produit de départ s'est dégradé. (Schéma IV.24).



Schéma IV.24 – Essai d'une synthèse de tétralone à partir de l'adduit **IV.19j**

La différence de résultat entre ces deux cyclisations peut à nouveau être expliquée en partie par les réactions secondaires qui entrent en compétition lors de la transformation. La formation radicalaire d'un cycle à 5 chaînons est en effet connue pour être plus rapide que celle pour former un cycle à 6 chaînons (Chapitre I, § 3.4). Elle peut donc certainement plus facilement concurrencer la réaction de migration [1,5] d'hydrogène décrite au paragraphe précédent. Ainsi, l'indoline **IV.23** est obtenue, tandis que la tétralone **IV.24** n'est pas observée.

⁶⁹ A. Liard, B. Quiclet-Sire, R. N. Saicic, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1759.

4.3 Des réactions d'allylation radicalaire

Pour parfaire cette étude du champ d'application du xanthate **IV.14**, nous nous sommes finalement penchés sur les réactions d'allylation radicalaire.

L'addition sur le β -pinène a permis ainsi d'obtenir l'adduit **IV.25** avec un bon rendement (Schéma IV.25).

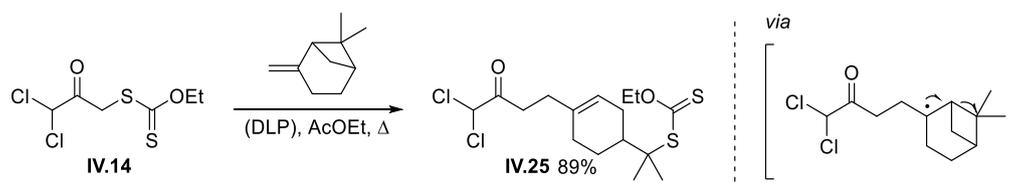


Schéma IV.25 – Allylation radicalaire du xanthate **IV.14** par addition sur le β -pinène

Les allylations avec les dérivés de fluoropyridyles⁷⁰ apparaissent quant à elles plus compliquées à réaliser, les premiers exemples ne permettant pas d'identifier de produit et conduisant essentiellement à une dégradation du xanthate **IV.14**. Cependant, il pourrait être intéressant de tester d'autres agents allylants comme les allylsulfones⁷¹ ou les époxydes⁷² pour réaliser cette transformation.

Après cette étude de la réactivité du xanthate **IV.14** vis-à-vis des différentes réactions radicalaires développées à ce jour, l'analyse de la réactivité des adduits a été entreprise, en particulier vis-à-vis des réactions déjà connues comme le réarrangement de Favorskii.

5 Réarrangement de Favorskii

Comme nous l'avons discuté précédemment, la formation d'oléfines de géométrie *Z* est souvent moins aisée que celle d'oléfines *E*. L'une des approches sous-utilisées à l'heure actuelle implique le réarrangement de Favorskii des *gem*- α -dichlorocétone (§ 1.2.1). Ayant développé une méthode facile pour obtenir ces dérivés, nous avons voulu étudier son champ d'application et son extension à la synthèse de diènes.

⁷⁰ N. Charrier, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8898.

⁷¹ F. Bertrand, F. Le Guyader, L. Liguori, G. Ouvre, B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *C. R. Acad. Sci., Ser. IIC: Chem.* **2001**, *4*, 547.

⁷² N. Charrier, D. Gravestock, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6520.

Pour avoir lieu, le réarrangement de Favorskii nécessite l'emploi d'une base dans un solvant. Il n'existe pas réellement de règles pour le choix optimum de ces deux paramètres.⁷³ Classiquement pour les α,α -dichlorocétone, des alcoolates comme le méthanolate de sodium ou le trifluoroéthanolate de sodium dans l'alcool correspondant ont été utilisés.

5.1 Premiers essais

Un premier essai a néanmoins été réalisé en utilisant une base plus facile à manipuler et à stocker que le méthanolate de sodium. Il s'est en fait avéré que la réaction procède en présence de triéthylamine dans le méthanol à température ambiante.

Une base faible est donc suffisante pour déprotoner la cétone et former le cation oxyallylique **IV.26**, ce qui explique l'impossibilité d'alkyler directement la 1,1-dichloroacétone (Schéma IV.26).

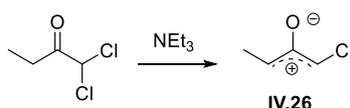


Schéma IV.26 – Formation d'un cation oxyallylique à partir de la *gem*- α -dichlorocétone

Le solvant protique permet à la fois de stabiliser cette espèce⁴¹ et d'ouvrir la cyclopropanone par solvolysse. Les esters α,β -insaturés de géométrie *Z* sont ainsi obtenues (Schéma IV.27). Cette géométrie a été déterminée en mesurant la constante de couplage entre les protons vinyliques en RMN ^1H qui correspond à une configuration *cis* ($^3J \sim 11.5 \text{ Hz}$).⁷⁴

Cette réaction semble applicable aux esters comme les produits **IV.27a–b**, aux composés aromatiques **IV.27d** et **f**, au composé silylé **IV.27e** ou aux amines protégées **IV.27g–h**. L'ester **IV.27c** est obtenu avec un faible rendement de 27%, probablement à cause de la dégradation de l'époxyde par solvolysse.

Cependant, bien qu'intéressante d'un point de vue synthétique car les structures des composés sont inédites, la réaction de Favorskii n'a pas donné entière satisfaction. Non

⁷³ A. A. Akhrem, T. K. Ustynyuk, A. T. Yu, *Russian Chemical Reviews* **1970**, 39, 732.

⁷⁴ R. R. Fraser, D. E. McGreer, *Can. J. Chem.* **1961**, 39, 505.

seulement elle est lente et nécessite souvent 48 h à température ambiante pour parvenir à la consommation totale du substrat, mais les rendements restent également modérés.

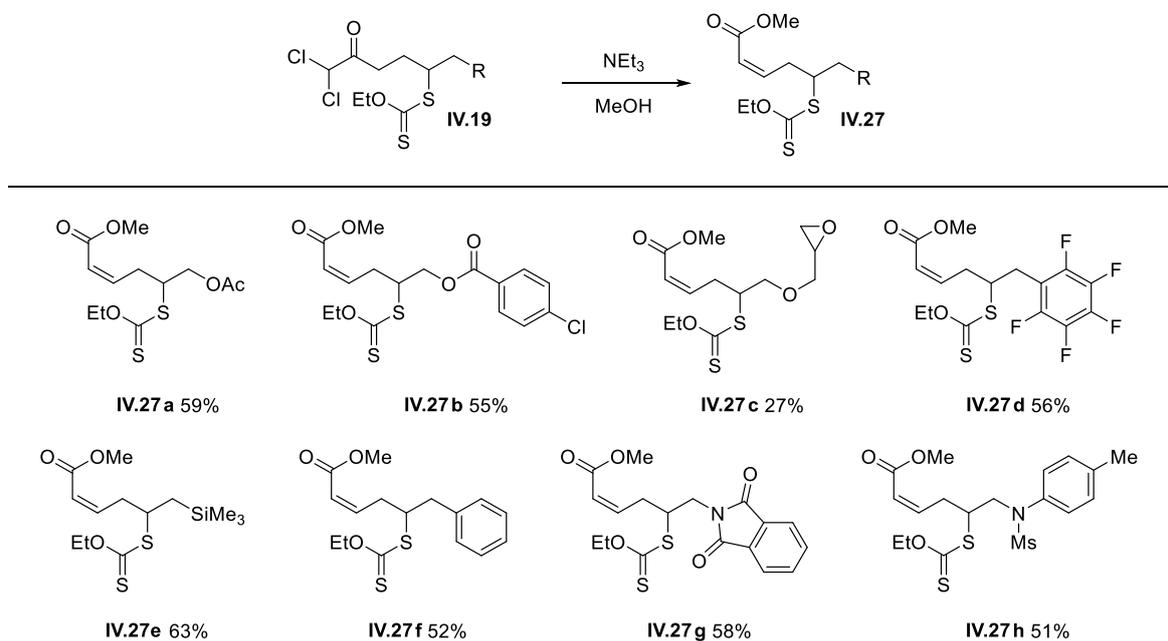


Schéma IV.27 – Application du réarrangement de Favorskii aux *gem*- α -dichlorocétone - premiers résultats

Seules les indolines **IV.23a–b** qui ne possèdent pas de fonction xanthate ont donné des rendements plus élevés. Le groupement xanthate semble ainsi interférer dans la réaction. De même, le rendement de la réaction de Favorskii sur le produit de double addition **IV.20**, où le groupement xanthate est plus éloigné, tend à confirmer cette hypothèse (Schéma IV.28).

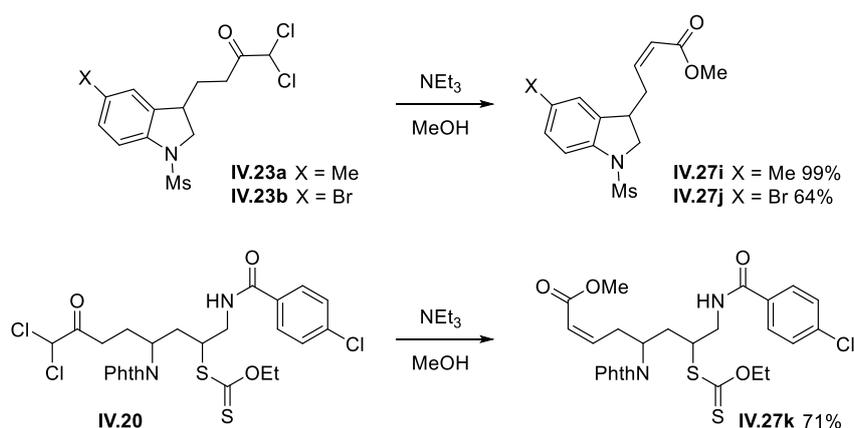


Schéma IV.28 – Réarrangement de Favorskii des indolines **IV.23a–b** et du produit de double addition **IV.20**

Après avoir vérifié que le produit **IV.27** est bien stable dans les conditions réactionnelles, ces observations nous ont amenés à la conclusion que le groupement thiocarbonyle est probablement suffisamment nucléophile pour interagir de manière intramoléculaire avec le cation oxyallylique et ainsi interférer dans la réaction (Schéma IV.29). Aucun produit secondaire majoritaire n'a pu être identifié. En RMN ^1H du brut réactionnel, de nombreux produits de dégradation non identifiables sont observables.

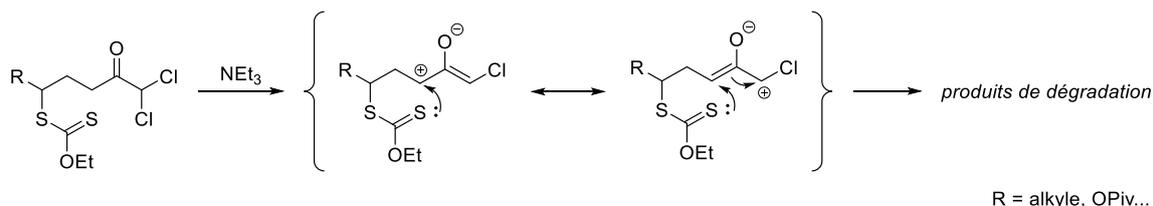


Schéma IV.29 – Interaction possible du thiocarbonyle avec le cation oxyallylique et formations de produits de dégradation

Pour résoudre ce problème, deux options s'offraient à nous. La première consiste à réduire le xanthate par voie radicalaire (Chapitre I, § 5.1). Étonnamment, la déxanthylation réductrice s'est avérée bien plus compliquée qu'attendu et a nécessité une étude approfondie que nous décrirons à la fin de ce chapitre (voir § 7). La seconde voie qui s'offrait alors à nous était de réduire la nucléophilie du groupement thiocarbonyle par diverses solutions.

5.2 Transformations du xanthate

5.2.1 Le xanthate de néopentyle **IV.18**

La première solution mise en œuvre a été d'utiliser le xanthate de néopentyle **IV.18** préparé précédemment. L'encombrement stérique pourrait en effet ralentir les réactions secondaires.

Trois exemples d'addition **IV.28a-c** ont été réalisés dans ces conditions. Seulement la réaction de Favorskii pour former les produits **IV.29a-c** n'a pas donné de rendements sensiblement supérieurs (Schéma IV.30).

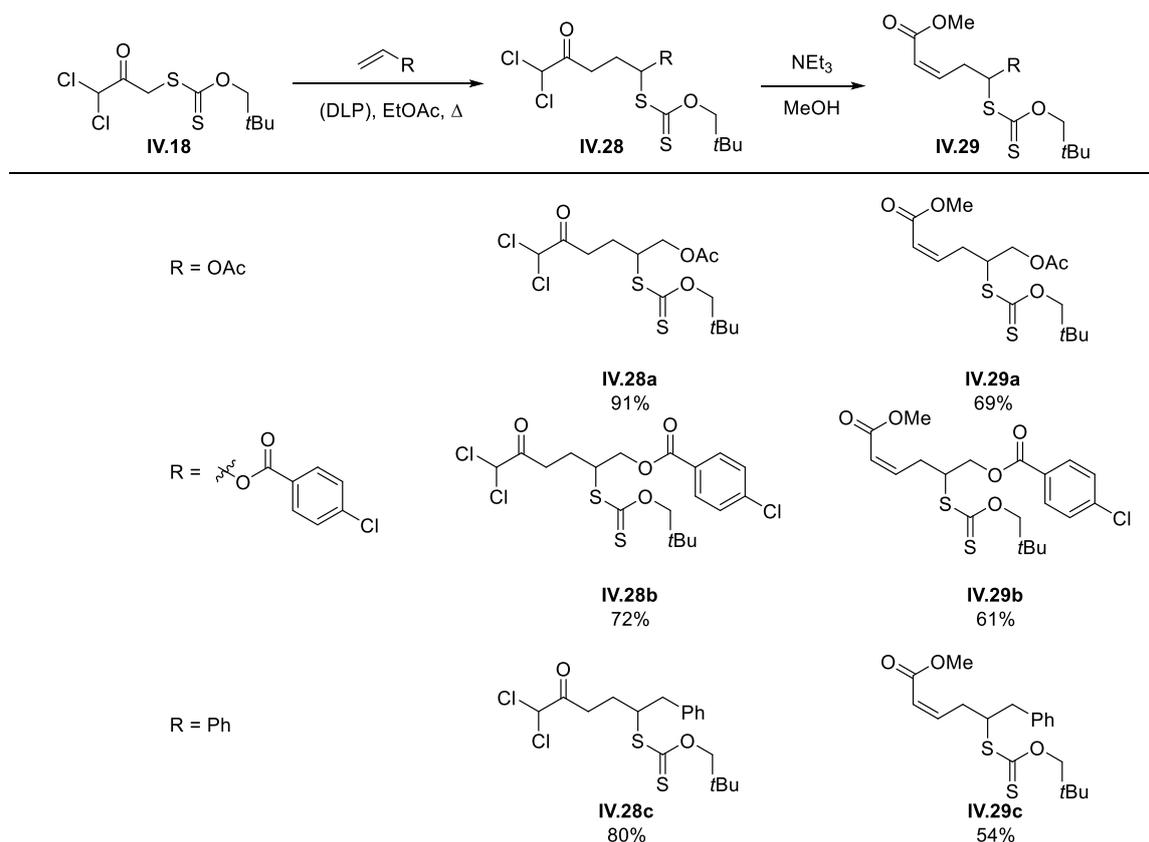


Schéma IV.30 – Addition radicalaire et réarrangement de Favorskii à l'aide du xanthate de néopentyle

5.2.2 Ozonolyse du dithiocarbonate

Pour diminuer la nucléophilie de la partie thiocarbonyle, nous avons alors envisagé de le transformer en groupement carbonyle. Cette transformation est possible par ozonolyse du thiocarbonyle dans l'acétone en présence d'eau et a été décrite par notre groupe.⁷⁵

Les dérivés thiol carbonates **IV.30a–h** sont ainsi obtenus avec un bon rendement, et la réaction a même pu être appliquée à la glucosamine **IV.19p** pour donner le produit **IV.30h** (Schéma IV.31).

⁷⁵ B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 543.

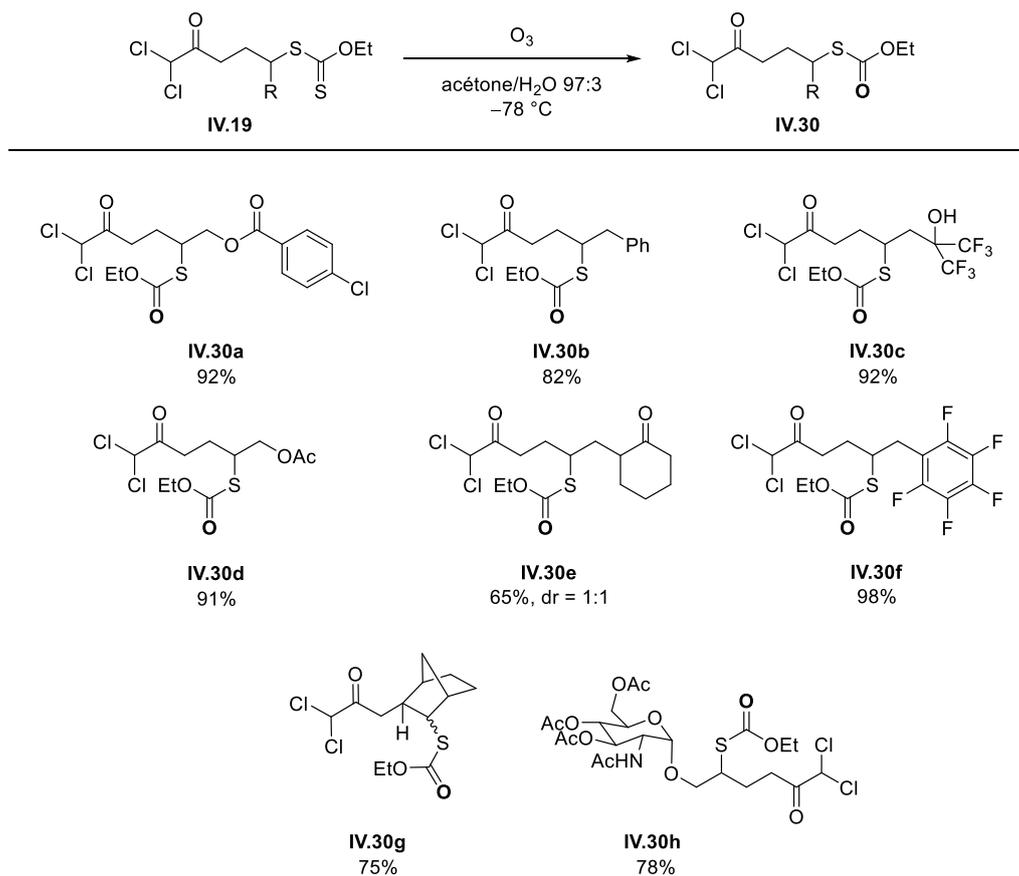


Schéma IV.31 – Ozonolyse des produits IV.19 - Synthèse des thiol carbonates IV.30

Il est intéressant de constater que la réaction de Favorskii est ensuite beaucoup plus propre et donne les produits IV.31a–g avec de meilleurs rendements qu'avec les deux stratégies précédentes, ceci étant particulièrement flagrant si l'on compare les rendements des produits IV.27f, IV.29c et IV.31b, dérivés de l'addition sur l'allylbenzène, respectivement de 52%, 54% et 81% (Figure IV.2).

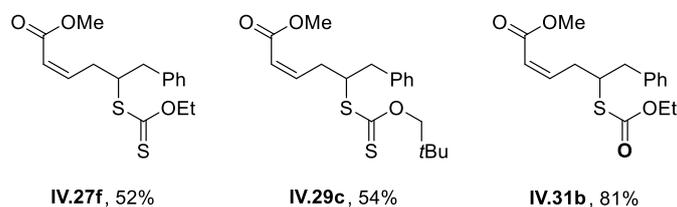


Figure IV.2 – Réarrangements de Favorskii des dérivés IV.27f, IV.29c et IV.31b

Toutefois, deux exceptions apparaissent. L'alcool IV.31c n'a pas pu être purifié et le rendement du réarrangement est inférieur à 50%.⁷⁶ Ceci est certainement dû à l'alcool,

⁷⁶ Rendement évalué sur le produit contaminé.

idéalement placé en position 6, qui doit interagir lui aussi avec le cation oxyallylique. Quant au sucre **IV.31g**, le faible rendement peut être expliqué par une méthanolyse partielle des groupements acétates (Schéma IV.32).

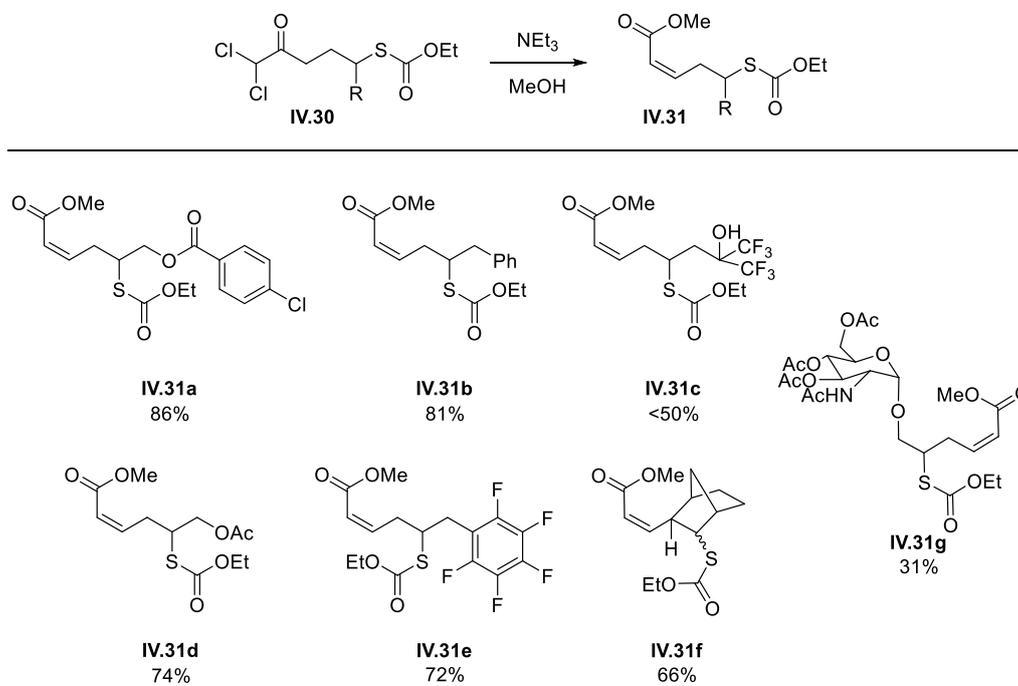


Schéma IV.32 – Réarrangement de Favorskii des produits ozonolysés

Ces résultats positifs permettent ainsi de confirmer l'hypothèse de l'interaction du thiocarbonyle avec le cation oxyallylique.

Finalement, une dernière observation intrigante a été faite en plaçant l'adduit **IV.30e** dans les conditions de la réaction de Favorskii.

En effet, l'ester α,β -insaturé attendu n'a pas été détectée. Le produit majoritaire s'est avéré être la *trans*-décalone **IV.32**, résultant de la réaction d'aldolisation intramoléculaire, apparemment plus rapide que la formation du cation oxyallylique. Le traitement de la décalone **IV.32** avec une base plus forte comme le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) n'a pas permis d'observer le réarrangement de Favorskii et seul le substrat **IV.32** est récupéré (Schéma IV.33).

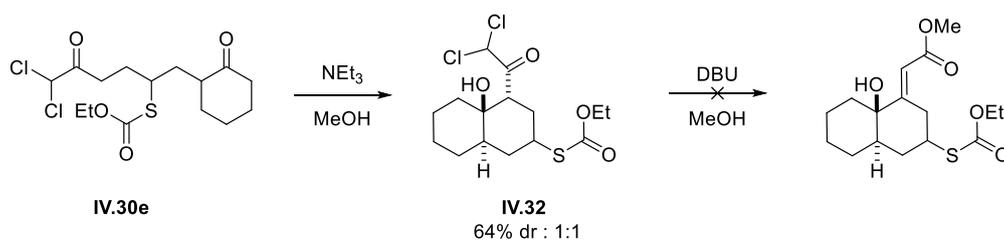


Schéma IV.33 – Synthèse d'une trans-décaline par aldolisation dans les conditions du réarrangement de Favorskii

Ainsi, le réarrangement de Favorskii a pu être opéré sur les dérivés ozonolysés **IV.30** avec de bons rendements dans la majeure partie des cas. Cette réaction est tout particulièrement intéressante car elle permet d'introduire une double liaison de configuration *cis* sur des structures variées.

En outre, la séquence addition radicalaire du xanthate **IV.14**/réarrangement de Favorskii, permet d'introduire trois atomes de carbone sur une oléfine. Cette stratégie est à rapprocher de méthodes déjà existantes que sont la métathèse croisée⁷⁷ et une séquence développée au laboratoire reposant sur l'élimination *syn* d'un groupement sulfoxyde⁷⁸ (Schéma IV.34).

La métathèse croisée (a) de l'oléfine **IV.33** avec l'acrylate **IV.34** permet de fabriquer l'ester α,β -insaturé **IV.35** en allongeant la chaîne carbonée d'un atome de carbone.

En revanche, la méthode (b) développée au laboratoire repose sur deux réactions successives. La première correspond à l'addition radicalaire du xanthate **IV.36** sur l'oléfine **IV.33**. Le groupement sulfoxyde du produit résultant **IV.37** peut alors être éliminé en chauffant via une élimination *syn* pour donner l'ester α,β -insaturé **IV.38**. Cet ester possède alors un carbone supplémentaire par rapport à l'ester **IV.35**.

La séquence (c) décrite dans ce chapitre permet ainsi d'alimenter la boîte à outils du chimiste avec une nouvelle méthode permettant cette fois-ci d'allonger la chaîne de trois atomes de carbone en formant l'ester α,β -insaturé **IV.31** à partir de la même oléfine **IV.33**.

⁷⁷ Revues sur la métathèse croisée : (a) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900. (b) D. J. O'Leary, G. W. O'Neil, In *Handbook of Metathesis*, (Eds. Grubbs, Wenzel, O'Leary, Khosravi), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2015**, 171. Pour des revues plus générales sur la métathèse, voir: (a) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1746. (b) R. H. Grubbs, A. G. Wenzel, D. J. O'Leary, E. Khosravi, *Handbook of Metathesis*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2015**.

⁷⁸ B. Hawkins, V. L. Paddock, N. Tölle, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1020.

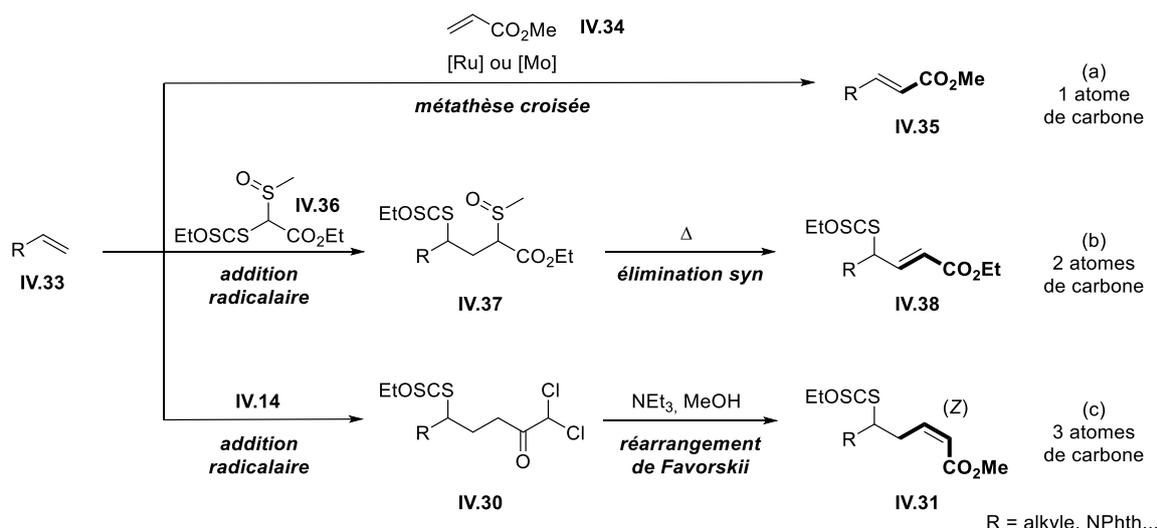


Schéma IV.34 – Stratégies pour introduire 1, 2 ou 3 atomes de carbone sur une oléfine

Grâce à la chimie radicalaire des xanthates, nous avons donc pu accéder à des *gem*- α -dichlorocétones aux structures variées et étudier le champ d'application du réarrangement de Favorskii sur les adduits ozonolysés IV.30. Il est néanmoins possible de transformer ces produits plus avant et d'accéder ainsi à des diènes, par exemple.

6 Pour aller plus loin : synthèse de diènes 1,3 et 1,4

Les diènes sont des intermédiaires de synthèse polyvalents et extrêmement importants en chimie organique.⁷⁹ L'impact de la réaction de Diels-Alder,⁸⁰ pour ne citer qu'elle, en chimie de synthèse⁸¹ est un bon indicateur de la valeur de ces composés.

Nous nous sommes donc intéressés aux applications des produits IV.31 comme précurseurs de diènes.

⁷⁹ Z. Rappoport, *The Chemistry of Dienes and Polyenes, Volume 2*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2000.

⁸⁰ (a) O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, 450, 237. (b) O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98. (c) O. Diels, K. Alder, *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1929**, 62, 2087. (d) O. Diels, K. Alder, *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1929**, 62, 2081.

⁸¹ Voir par exemple, la revue : K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.

6.1 Synthèse de diènes 1,3

Les produits de réarrangement **IV.31a–g** présentent un groupement thiol carbonate en position homoallylique. Nous avons donc envisagé que ce groupe pourrait être éliminé pour former des diènes conjugués.

L'utilisation du DBU dans le toluène a permis de réaliser cette transformation sur trois produits. Le diène est formé avec un bon rendement dans le cas des composés **IV.39a–b**. Cependant, on assiste à une isomérisation de l'oléfine *Z* précédemment obtenue en oléfine de géométrie *E*, thermodynamiquement plus stable. Seule la diène *E,E* est donc observée.

Dans le cas du composé **IV.31e**, non seulement, la géométrie *Z* a été perdue au profit de l'isomère *E*, mais une autre isomérisation a également lieu. En effet, seul le produit **IV.39c** où les doubles liaisons sont conjuguées avec le noyau aromatique a pu être isolé, mais avec un rendement bien plus faible de 19% (Schéma IV.35).

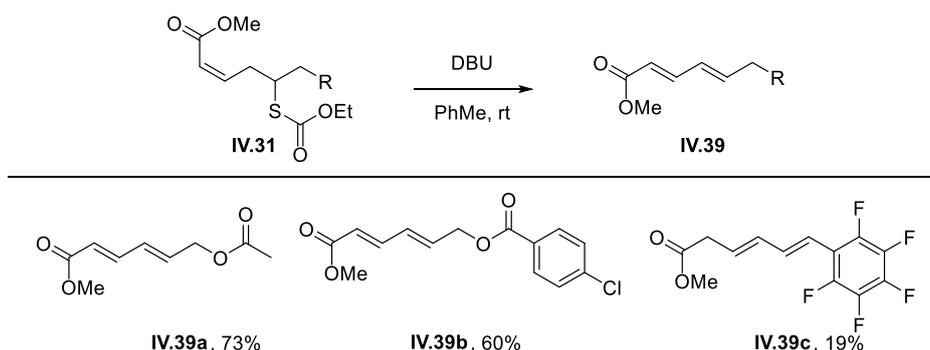


Schéma IV.35 – Synthèse de diènes 1,3 **IV.39**

Une autre synthèse de diènes 1,3 a été envisagée à partir du composé **IV.27k**. L'élimination du groupe phtalimide pourrait en effet permettre d'obtenir le diène, et par élimination du groupement dithiocarbonate, un triène pourrait même être observé. Cependant, le traitement de ce composé avec le DBU à température ambiante n'a permis d'observer qu'une isomérisation de la double liaison de géométrie *Z* en *E* (Schéma IV.36). Dans le cas où la température de la réaction est augmentée, seule la dégradation du substrat est observée.

L'utilisation d'une base plus forte pourrait certainement permettre cette élimination. Cependant, l'intérêt de la séquence serait quelque peu perdu puisqu'une base plus forte limiterait alors le champ d'application de la réaction aux substituants suffisamment robustes.

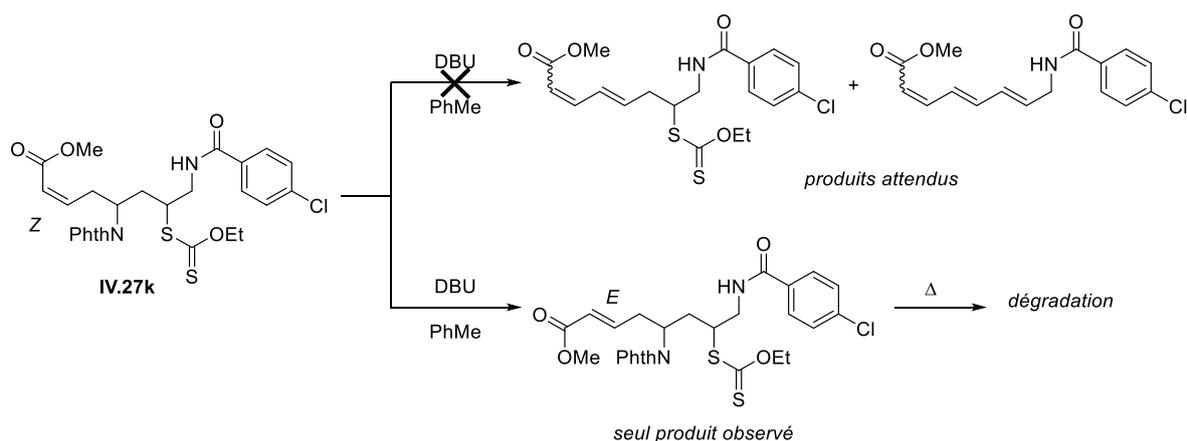


Schéma IV.36 – Traitement du produit de réarrangement **IV.27k** par le DBU - Isomérisation de la double liaison

La synthèse de diènes 1,3 est donc possible par élimination du groupement thiolcarbonate sur les dérivés **IV.31**, mais n'a pour l'instant pas été observée par élimination du groupement phthalimide sur le composé **IV.27k**.

6.2 Synthèse d'un diène 1,4

D'autres applications, comme la synthèse de diènes 1,4 peuvent être envisagées à partir de certains produits de la réaction radicalaire. Ces motifs sont présents dans des produits naturels⁸² et leur synthèse n'est pas toujours évidente d'où leur intérêt non négligeable.

Le produit d'allylation avec le β -pinène **IV.25** présente en effet déjà une oléfine. Si le réarrangement de Favorskii est appliqué à ce composé, un diène 1,4 de géométrie contrôlée pourrait donc être obtenu.

Un problème d'isomérisation a cependant également été observé en présence de triéthylamine dans le méthanol. En effet, le réarrangement de Favorskii dans les conditions habituelles fournit un mélange d'oléfines **IV.40** *Z* et *E* dans un rapport 1:4.

Pour limiter l'isomérisation, nous avons donc cherché à réduire l'acidité du proton énolisable. Ceci peut être réalisé en formant l'acide plutôt que l'ester insaturé. Un mélange

⁸² Voir par exemple : (a) K. C. Nicolaou, J. Y. Ramphal, N. A. Petasis, C. N. Serhan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1100. (b) T. O. Ronson, M. H. H. Voelkel, R. J. K. Taylor, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8034. (c) K. Kunifuda, A. Iwasaki, M. Nagamoto, K. Suenaga, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3121.

THF/H₂O a ainsi permis d'obtenir l'acide **IV.40** par le réarrangement de Favorskii. Comme supposé, seul l'isomère *Z* est alors isolé (Schéma IV.37).

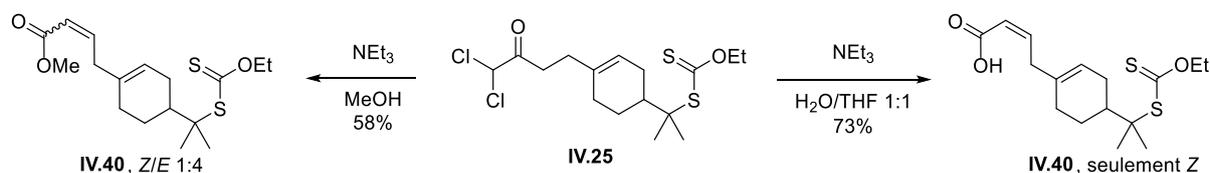


Schéma IV.37 – Synthèse de diènes 1,4 – Influence des conditions de réaction sur la géométrie de l'oléfine

Ainsi, le réarrangement de Favorskii des *gem*- α -dichlorocétones décrit dans la littérature a été étendu à une plus grande variété de structures, facilement accessibles grâce à la chimie radicalaire des xanthates. Associée à d'autres réactions, il permet également d'accéder à des diènes 1,3 ou 1,4 de géométrie contrôlée.

Cependant, une question restait en suspens. En effet, bien que le xanthate soit un outil utile pour la synthèse de ces *gem*- α -dichlorocétones, il interfère dans la réaction de Favorskii et une étape supplémentaire d'ozonolyse a été nécessaire pour limiter les réactions secondaires.

La réduction du xanthate par voie radicalaire avait bien été envisagée comme solution mais elle est apparue plus complexe que ce qui aurait pu être attendu. Une étude approfondie a donc été menée.

7 Réduction radicalaire du motif dithiocarbonate

7.1 Les réducteurs classiques

Le groupement xanthate peut être traditionnellement réduit par trois méthodes que nous avons déjà décrites à plusieurs reprises dans ce manuscrit : la méthode de Barton utilisant l'acide hypophosphoreux, le peroxyde de dilauroyle dans l'isopropanol et le tris(triméthyl)silylsilane.

Ces trois méthodes ont cependant toutes conduit à la dégradation de la fonction *gem*-dichlorée. En effet, au cours de la réaction, on constate la disparition simultanée du pic

caractéristique du proton *gem*-dichloré et de la fonction xanthate par suivi en RMN ^1H . Dans le cas des deux premières méthodes, aucun produit majoritaire n'a pu être identifié. En revanche, par traitement avec le tris(triméthyl)silylsilane, le produit réduit **IV.41** monochloré est le produit majoritaire de la réaction (Schéma IV.38).

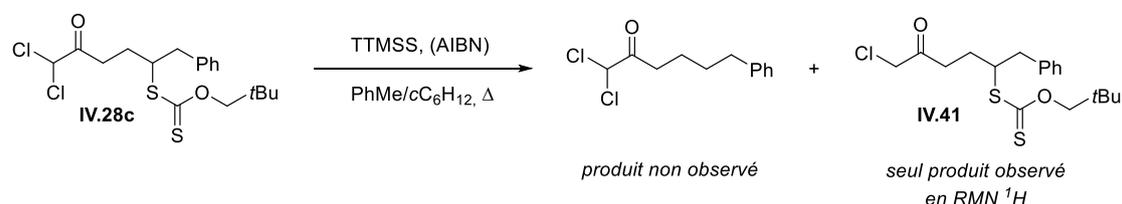


Schéma IV.38 – Essai de réduction du xanthate en conditions radicalaires

Ces résultats rappellent ceux obtenus lors de la deuxième addition radicalaire (§ 4.2.1). Ils démontrent une fois de plus l'extrême sensibilité de la fonction α,α -dichlorocétone. Une solution alternative a donc dû être envisagée.

7.2 Le triéthylborane en chimie radicalaire

Pour réaliser la réduction du xanthate en présence du motif *gem*- α -dichlorocétone, nous sommes tournés vers la chimie des organoboranes. Comme nous l'avons mentionné au début de ce manuscrit, ceux-ci peuvent être employés dans des réactions radicalaires, en particulier comme amorceurs quand ils sont associés au dioxygène (Chapitre I, § 3.2).⁸³

Après un bref rappel sur la chimie radicalaire des alkylboranes comme initiateurs, nous nous intéresserons à leurs applications comme agents réducteurs.

7.2.1 Les alkylboranes comme initiateurs

La propension des organoboranes à réagir avec des radicaux résulte de la présence d'une orbitale p vide qui peut subir un transfert monoélectronique ou bien directement réagir avec un radical. En particulier, les réactions de substitution homolytique bimoléculaire $\text{S}_{\text{H}2}$

⁸³ (a) K. Nozaki, K. Oshima, K. Uchimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2547. (b) V. Darmency, P. Renaud, In *Radicals in Synthesis I*, (Ed. Gansäuer), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2006**, 71. (c) C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415. (c) P. Renaud, A. Beauseigneur, A. Brecht-Forster, B. Becattini, V. Darmency, S. Kandhasamy, F. Montermini, C. Ollivier, P. Panchaud, D. Pozzi, E. M. Scanlan, A. P. Schaffner, V. Weber, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 223.

sont courantes.⁸⁴ Un groupement alkyle peut par exemple être déplacé par un radical oxyde. Cette réaction est favorisée thermodynamiquement, la liaison B–O formée (124 kcal/mol pour (EtO)₃B) étant bien plus forte que la liaison B–C (82 kcal/mol pour Et₃B).^{83c} Par exemple, le mécanisme d'auto-oxydation du triéthylborane en présence de dioxygène fonctionne sur ce principe (Chapitre I, Schéma I.7).⁸⁵

Cette méthodologie a été employée par exemple pour la cyclisation diastéréosélective de sélénures d'acyles (Schéma IV.39).⁸⁶

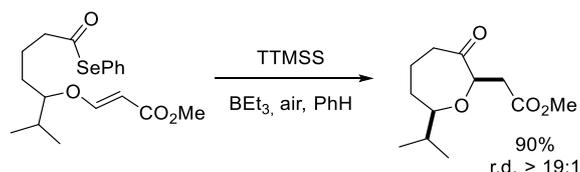


Schéma IV.39 – Exemple de cyclisation radicalaire où le triéthylborane par réaction avec le dioxygène de l'air sert d'amorceur radicalaire

Le triéthylborane a également été employé comme initiateur pour la chimie radicalaire des xanthates.⁸⁷ Son utilisation pour l'allylation radicalaire des xanthates avec les époxydes vinyliques est particulièrement opportune car elle permet de réaliser la transformation à température ambiante, limitant ainsi la dégradation des dérivés d'oxirane (Schéma IV.40).⁸⁸

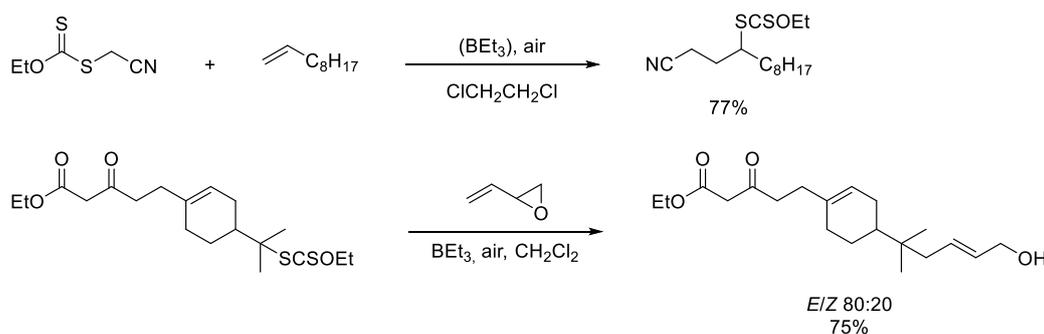


Schéma IV.40 – Utilisation du système triéthylborane/air comme initiateur de réactions radicalaires des xanthates

⁸⁴ A. G. Davies, B. P. Roberts, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 387

⁸⁵ H. C. Brown, M. M. Midland, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 692.

⁸⁶ P. A. Evans, J. D. Roseman, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2252.

⁸⁷ (a) N. Legrand. Thèse, Ecole Polytechnique, **2001**. (b) L. Jean-Baptiste, S. Yemets, R. Legay, T. Lequeux, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2352. (c) J. Boivin, V. T. Nguyen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 47.

⁸⁸ N. Charrier, D. Gravestock, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6520.

7.2.2 Des réactions de réduction fortuites

Lors de l'addition de xanthates en position α d'une cétone, il a néanmoins été constaté que la réduction du radical entre en compétition avec la réaction d'addition.^{87a,c} En effet, la densité électronique est plus fortement centrée sur l'atome d'oxygène et la forme alkoxy peut être piégée à son tour par le triéthylborane. La cétone est obtenue après hydrolyse de l'énolate boronique **IV.42** (Schéma IV.41).

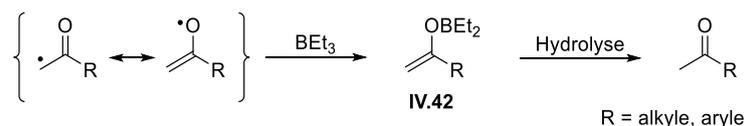


Schéma IV.41 – Réduction du radical en position α de la cétone par le triéthylborane

Le triéthylborane a en outre été utilisé pour la désoxygénation de Barton-McCombie en combinaison avec l'hydruure de tributylétain.⁸⁹ Ce système a permis, entre autres, la désoxygénation d'alcools tertiaires comme le produit **IV.43** (Schéma IV.42). En effet, le principal obstacle pour la désoxygénation de ces alcools était la compétition avec la réaction de Chugaev, élimination thermique du xanthate (Chapitre I, § 5.2). L'initiation radicalaire étant dans ce cas chimique et non thermique, il devient alors possible de réaliser la désoxygénation à température ambiante, voire plus bas, et éviter ainsi la formation de l'alcène.⁹⁰

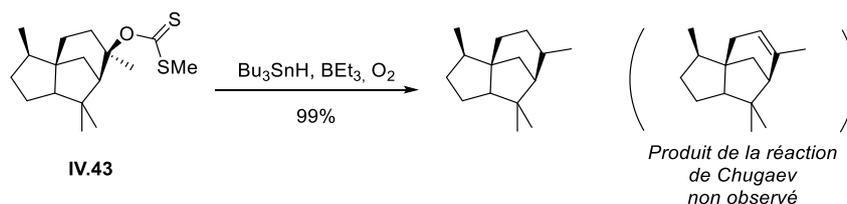


Schéma IV.42 – Désoxygénation à température ambiante d'un xanthate tertiaire par initiation avec le couple BEt_3/O_2

Lors d'une étude mécanistique, le groupe de Barton a également montré que le triéthylborane pouvait réduire directement le xanthate en présence d'oxygène, bien qu'il ne s'agisse pas de la voie principale pour cette réaction formant le radical cyclodocécyle

⁸⁹ K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6125.

⁹⁰ D. H. P. Barton, S. I. Parekh, C.-L. Tse, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2733.

(Schéma IV.43). En l'absence de tributylétain, la réduction a également lieu, bien que moins efficace et moins propre.⁹¹

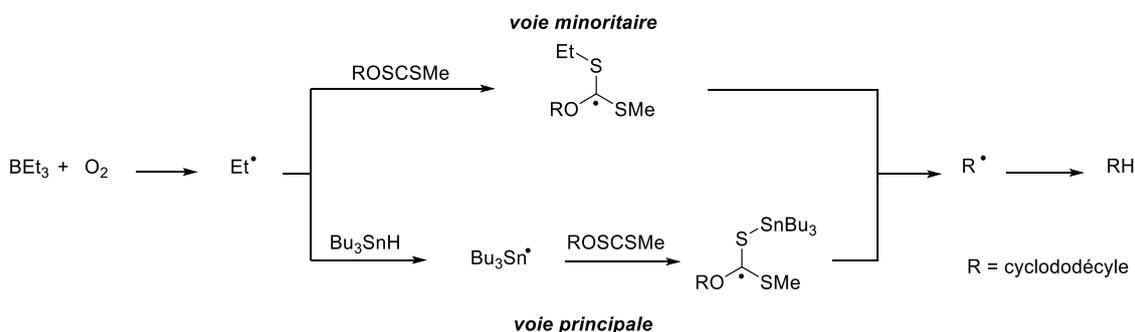


Schéma IV.43 – Observations de Barton sur la réduction des xanthates avec le système tributylétain-triéthylborane-air

Par la suite et dans le cadre de la synthèse de phomoidrides, Wood et ses collaborateurs ont étudié avec attention ce résultat. En effet, ils ont pu constater que la réduction du dérivé **IV.44** avait eu lieu avec un très bon rendement en utilisant le triéthylborane.

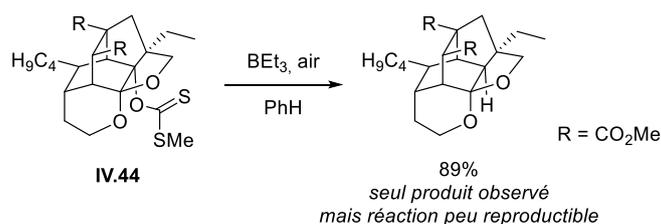


Schéma IV.44 – Observation réalisée par Wood et ses collaborateurs

En l'absence de tributylétain, il est légitime de se demander quelle est la source d'atome d'hydrogène permettant d'obtenir le composé désoxygéné. De plus, cette réaction apparaissait comme difficilement reproductible. Grâce à des expériences de marquages au deutérium, ils ont pu montrer que l'atome d'hydrogène pouvait venir des traces d'eau résiduelles présentes dans le solvant, dans l'air ou sur la verrerie. En ajoutant un excès d'eau au milieu réactionnel, la réduction devient alors reproductible. Il en découle que le complexe triéthylborane-H₂O peut être considéré comme un bon réducteur, bien meilleur que le triéthylborane seul.⁹²

Un mécanisme, fondé sur ces observations a donc été proposé (Schéma IV.45). Les radicaux éthyles (ou méthyles si du triméthylborane est utilisé) sont tout d'abord générés par

⁹¹ D. H. R. Barton, J. Doo Ok, J. C. Jaszberenyi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3991.

⁹² D. A. Spiegel, K. B. Wiberg, L. N. Schacherer, M. R. Medeiros, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12513.

auto-oxydation du triéthylborane en présence d'oxygène, étape qui correspond à l'initiation de la réaction radicalaire. Le radical éthyle réagit ensuite avec une molécule de xanthate, pour former l'intermédiaire **IV.45** qui fragmente. Cette fragmentation fournit le radical R^\bullet qui, lui, va pouvoir arracher un hydrogène à une molécule d'eau complexée par le triéthylborane. Le produit désoxygéné **IV.46** et l'acide boronique **IV.47** sont alors obtenus et cette étape permet de reformer un radical éthyle qui propage la chaîne.

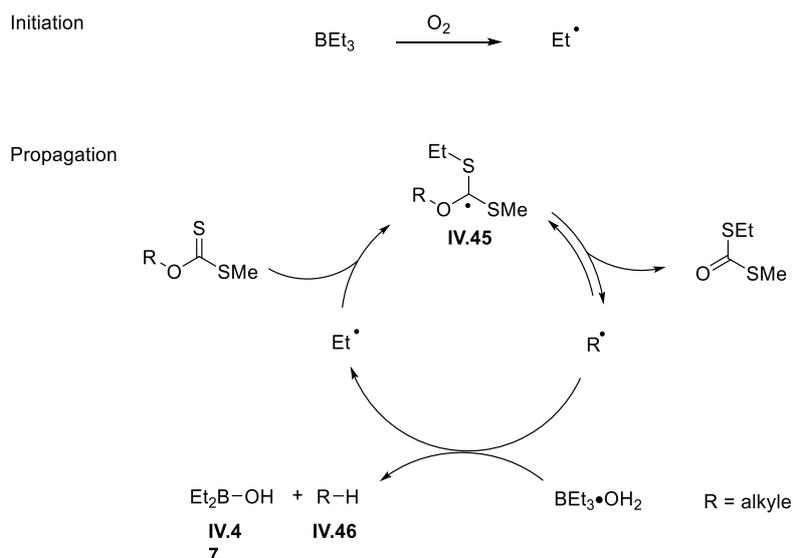


Schéma IV.45 – Mécanisme proposé par Wood et ses collaborateurs pour la réaction de désoxygénation avec le système triéthylborane- H_2O

L'arrachement radicalaire d'un atome d'hydrogène à une molécule d'eau est généralement considéré comme très improbable, l'énergie de dissociation de la liaison O-H étant de 117.6 kcal/mol.⁹³ Cependant, la coordination avec le borane semble diminuer drastiquement cette énergie de dissociation (environ 86 kcal/mol),⁹⁴ d'où la possibilité d'arracher un hydrogène. Ce phénomène est également observé avec un alcool comme le méthanol.⁹⁵

Des études cinétiques ont été réalisées pour mieux appréhender cette réaction. En particulier, Newcomb a utilisé une horloge radicalaire pour mesurer les vitesses d'abstraction des hydrogènes k_H des différents complexes. Pour cela, il a utilisé la compétition entre une

⁹³ B. Ruscic, A. F. Wagner, L. B. Harding, R. L. Asher, D. Feller, D. A. Dixon, K. A. Peterson, Y. Song, X. Qian, C.-Y. Ng, J. Liu, W. Chen, D. W. Schwenke, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 2727.

⁹⁴ Énergie calculée par une méthode *ab initio*, voir référence (92).

⁹⁵ (a) D. Pozzi, E. M. Scanlan, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14204. (b) G. Povie, P. Renaud, *Chimia* **2013**, *67*, 250. (c) G. Povie, M. Marzorati, P. Bigler, P. Renaud, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1553. (d) J. Boivin, V. T. Nguyen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 45. (e) F. Allais, J. Boivin, V. T. Nguyen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 46.

réaction d'ouverture d'un cycle à 4 chaînons en position α du radical (de vitesse $k_R = 1.10^3 \text{ s}^{-1}$) et la réaction de réduction (Schéma IV.46).⁹⁶

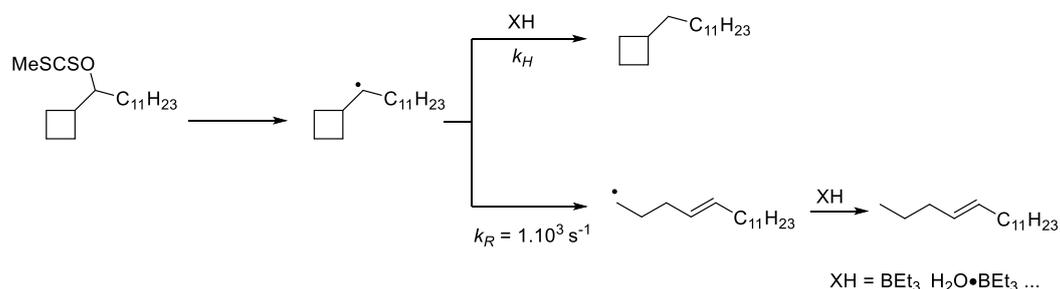


Schéma IV.46 – Réaction de compétition permettant de déterminer la constante de vitesse k_H

D'après cette étude, les complexes avec l'eau ou le méthanol ont des réactivités similaires (Tableau IV.4). Le triéthylborane est également un donneur d'hydrogène. En effet, l'hydrogène en position α vis-à-vis de l'atome de bore peut être arraché. La constante mesurée correspond donc à cette réaction. Lors de la réduction en présence d'eau, cette voie ne peut être exclue mais le facteur 5 entre les constantes de vitesse explique la plus grande efficacité de la réaction. Les résultats non reproductibles en absence d'eau peuvent également être expliqués par cette vitesse plus faible, des voies secondaires pouvant entrer plus facilement en compétition avec la réaction d'arrachement d'hydrogène.

Bien qu'il existe un ou deux ordres de grandeur de différence avec les vitesses de réaction du tris(triméthyl)silylsilane et de l'hydruide de tributylétain respectivement, les vitesses de réaction sont suffisamment élevées pour que la réduction soit efficace, contrairement au triéthylsilane.

Tableau IV.4 – Vitesses de réaction de réducteurs⁹⁶

Entrée	Réducteur	k_H ($\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)
1	Et ₃ SiH	$3,2 \cdot 10^2$
2	Et ₃ B	$0,4 \cdot 10^4$
3	Et ₃ B•CH ₃ OH	$1,1 \cdot 10^4$
4	Et ₃ B•H ₂ O	$2 \cdot 10^4$
5	(Me ₃ Si) ₃ SiH	$3,9 \times 10^5$
6	Bu ₃ SnH	$2,2 \times 10^6$

⁹⁶ J. Jin, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5098.

Le travail qui a tout particulièrement attiré notre attention sur ce système a été publié en 2007 par le groupe de John Wood. Le système triéthylborane-eau a en effet démontré une chimiosélectivité accrue vis-à-vis des dithiocarbonates en présence de dérivés monobromés ou monochlorés.⁹⁷ Ceci résulte du mécanisme même de la réaction, le radical alkyle (le plus souvent éthyle ou méthyle) ne pouvant réagir que difficilement et de manière peu efficace avec un bromure ou un chlorure d'alkyle, contrairement aux radicaux silylés par exemple (Schéma IV.47).

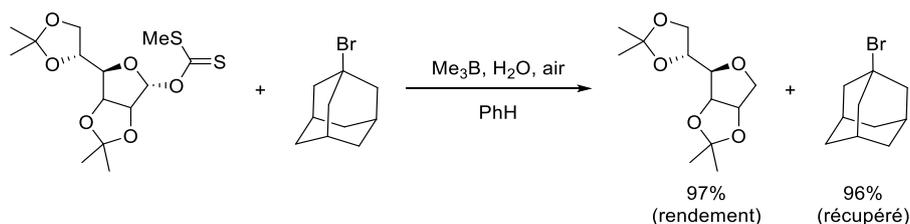


Schéma IV.47 – Désoxygénation d'un sucre par traitement d'un xanthate avec le complexe triéthylborane-eau en présence d'un dérivé bromé

Ce système nous est donc apparu comme prometteur pour la réduction du xanthate en présence du motif α,α -dichlorocétone.

7.3 Résultats préliminaires

Fort de ces réflexions, nous nous sommes donc intéressés à la mise en pratique de cette stratégie.

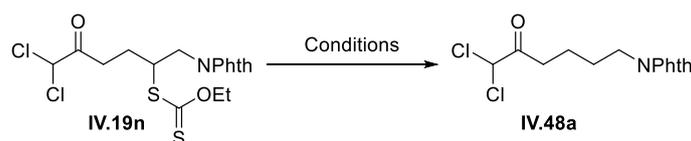
Pour cela, l'adduit **IV.19n** issu de l'addition du xanthate **IV.14** sur le allylphthalimide a été utilisé. Nous nous sommes inspirés des conditions décrites à la fois par Wood⁹⁷ et Boivin.^{95d,e} Le toluène a été utilisé à la place du benzène dans le système de Wood (Tableau IV.5, entrée 1). Ces conditions ont conduit à l'obtention du produit désiré **IV.48a** avec un rendement de 65%. Cependant, l'introduction de l'air au pousse-seringue à une vitesse assez faible (1.25 mL/h) ainsi que la dilution importante augmentaient à la fois le temps de réaction et la quantité de solvant nécessaire.

Les conditions de Boivin employant le diéthyléther comme solvant ont donc été testées. Néanmoins, du toluène a dû être ajouté pour solubiliser le substrat et la dégradation de la

⁹⁷ M. R. Medeiros, L. N. Schacherer, D. A. Spiegel, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4427.

partie *gem*-dichlorée a été à nouveau observée en RMN ^1H (Tableau IV.5, entrée 2). Cette dégradation est certainement due à l'absence d'eau et donc d'atome d'hydrogène pouvant être facilement arraché par le radical carboné formé. D'après les cinétiques décrites au paragraphe précédent (Tableau IV.4), la réaction d'abstraction des hydrogènes en position α du bore semble trop lente et les réactions secondaires deviennent alors certainement majoritaires.

Tableau IV.5 – Optimisation rapide de la réaction de réduction du xanthate avec le triéthylborane.



Entrée	Solvant	Concentration	BEt_3	H_2O	Introduction d'air	Temps	Rendement
1	PhMe	0,03 M	4 éq.	10 éq.	Pousse-seringue	24 h	65%
2	$\text{Et}_2\text{O}/\text{PhMe}$ 2:1	0,2 M	4 éq.	–	Ouvert ^a	2 h	Dégradation
3	PhMe	0,03 M	4 éq.	10 éq.	Ouvert	2 h	– ^b
4 ^c	PhMe	0,1 M	4 éq.	10 éq.	Ouvert	20 min	69%
5 ^c	PhMe	0,1 M	4 éq.	10 éq.	Ouvert	1 h 30	72%

a) Utilisation d'une garde à chlorure de calcium. b) En RMN ^1H , le brut paraît propre mais le produit n'a pas été isolé. c) Echelles différentes - entrée 4 : 0,2 mmol ; entrée 5 : 0,7 mmol.

Pour simplifier les conditions expérimentales, nous avons donc essayé les conditions de Wood en ouvrant le ballon à l'air libre et en laissant la diffusion agir. Un suivi attentif a permis de constater que la réaction est terminée après seulement deux heures de réaction. Ce premier test a permis d'observer que seul le produit désiré est obtenu dans ces conditions (Tableau IV.5, entrée 3). La concentration a enfin été multipliée par un facteur 3, permettant d'augmenter légèrement le rendement en produit isolé mais surtout de diminuer la quantité de solvant nécessaire pour pouvoir faire la réaction sur des échelles plus importantes (Tableau IV.5, entrée 4). Une petite montée en échelle a permis de confirmer ce bon résultat (Tableau IV.5, entrée 5).

Ce dernier résultat étant satisfaisant, l'optimisation n'a pas été poussée plus en avant. Il serait cependant légitime de se demander si la quantité de triéthylborane (4 équivalents) peut être réduite. En effet, d'après le mécanisme, seul un équivalent de triéthylborane est nécessaire pour réduire le xanthate et une quantité substœchiométrique supplémentaire devrait être consommée par la réaction d'initiation. D'après une étude cinétique récemment publiée, ces conditions « idéales » apparaissent malheureusement comme difficiles à atteindre, en particulier à cause de la faible vitesse de la réaction d'abstraction de l'hydrogène du

complexe. Une partie du triéthylborane est certainement consommé par la réaction d'auto-oxydation et par d'autres réactions secondaires dans ces conditions, d'où la nécessité de l'utiliser en excès.⁹⁸

Ainsi, le produit de réduction du xanthate **IV.48a** a pu être isolé avec un rendement de 72%, confirmant l'hypothèse formulée au début de ce projet. Cette réaction semble généralisable à des produits contenant des esters comme les composés **IV.48b–d** ou une cétone comme pour le produit **IV.48e**. Dans le cas du dérivé phénylé **IV.48f**, la réaction a même pu être réalisée sur une échelle de 2,5 mmol avec un bon rendement.

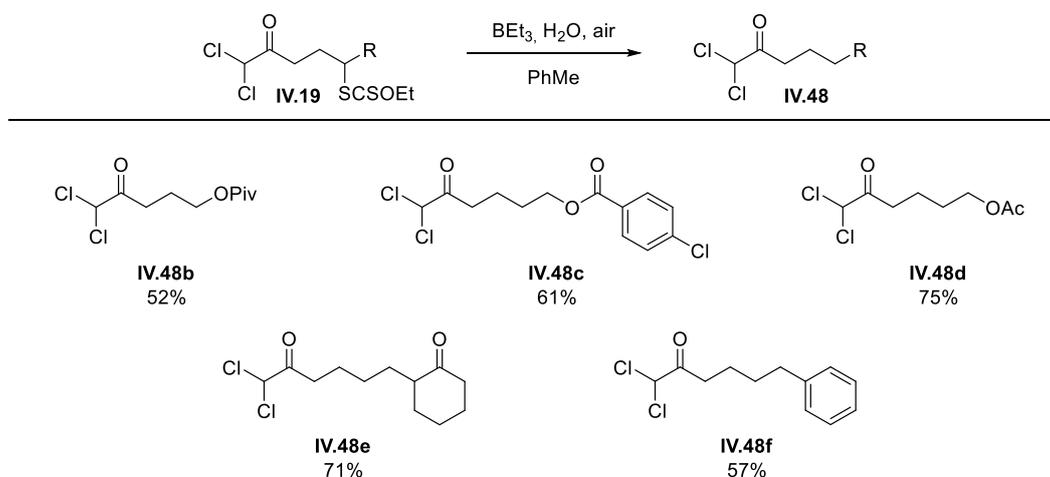


Schéma IV.48 – Réductions du xanthate en présence du motif *gem*-dichlorocétone

Une observation intéressante a également été faite lors de la réduction de l'adduit **IV.19t**. Dans le brut réactionnel, on observe alors deux produits en RMN ¹H, le produit réduit **IV.48g** et le produit cyclisé **IV.23b** avec un ratio de 2:1 environ en faveur du produit réduit (Schéma IV.49).

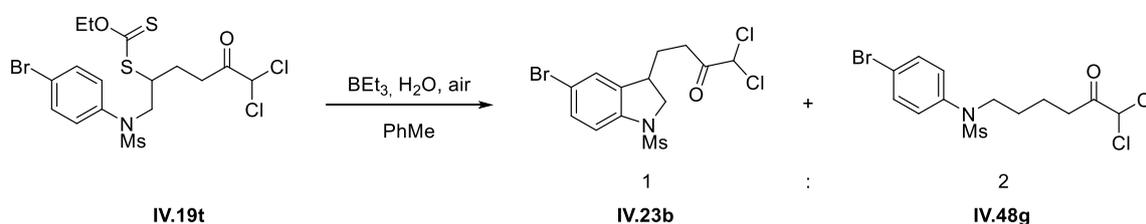


Schéma IV.49 – Réaction de compétition entre une cyclisation radicalaire et la réduction du xanthate en présence du système triéthylborane-eau

⁹⁸ D. P. Curran, T. R. McFadden, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7741.

En effet, nous avons vu précédemment qu'en conditions radicalaires, cet adduit peut cycliser sur le noyau aromatique. Les deux réactions entrent donc en compétition dans les conditions de réduction.

En première approximation, on peut considérer que ce rapport est directement relié aux vitesses de réaction de la réduction (voie a) et de la cyclisation (voie b) (Schéma IV.50). Ceci est vrai uniquement si la réaction de cyclisation n'est pas réversible. Dans ces conditions, l'oxygène correspond à l'oxydant. Celui-ci étant présent en large excès et réagissant à une vitesse proche de celle de la diffusion avec les radicaux alkyles, on peut alors considérer que le produit cyclisé est immédiatement oxydé, sans qu'il ait eu la possibilité de fragmenter.

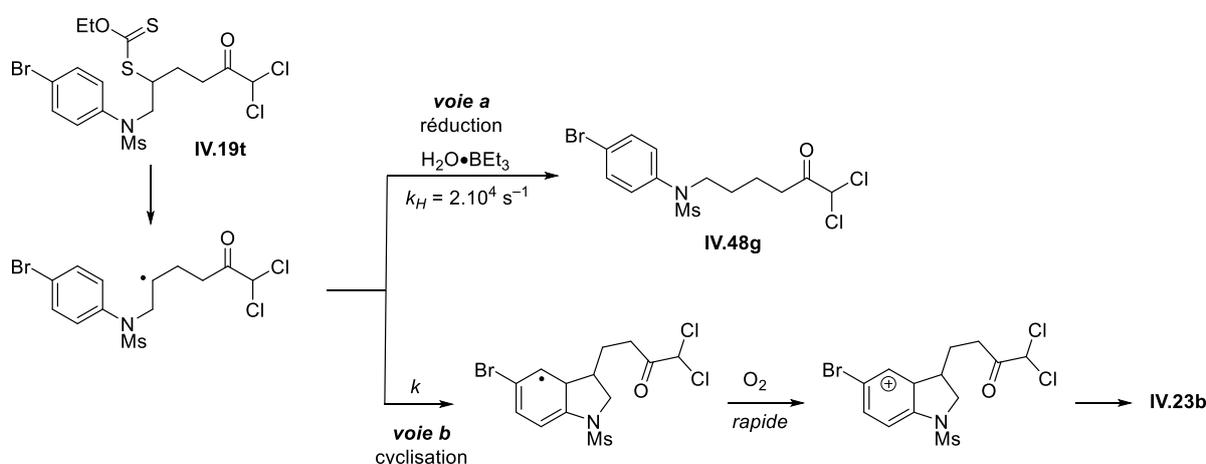


Schéma IV.50 – Mécanisme simplifié de la réaction de compétition entre la cyclisation et la réduction

Le rapport entre les concentrations est donc donné par l'équation suivante (Équation IV.1).

$$\frac{[\text{IV. 48g}]}{[\text{IV. 23b}]} = \frac{k_H}{k} \cdot [XH]$$

Équation IV.1 – Rapport des concentrations en fonction des vitesses des étapes élémentaires de la réaction.
XH = H₂O•BEt₃

En utilisant la valeur mesurée par Newcomb pour k_H , une valeur de $3 \cdot 10^3 \text{ s}^{-1}$ est obtenue pour la cyclisation sur le noyau aromatique. Cette valeur, bien que résultant de nombreuses approximations, est à rapprocher de celles calculées récemment par DFT par le groupe de Gansäuer pour les radicaux alkyles secondaires ($8,94 \cdot 10^2 \text{ s}^{-1}$).⁹⁹ Les deux valeurs sont donc du même ordre de grandeur.

⁹⁹ A. Gansäuer, M. Seddiqzai, T. Dahmen, R. Sure, S. Grimme, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1620.

Ainsi, ce complexe triéthylborane-eau, plus rarement utilisé pour la réduction des xanthates, a permis d'apporter une solution pour celle-ci en présence de *gem*- α -dichlorocétones, ce qui n'avait pas été possible dans les conditions traditionnelles.

Couplée à l'étude récente sur la réduction, l'addition radicalaire des xanthates sur les oléfines a ainsi permis d'alkyler formellement les α,α -dichlorocétones dans des conditions douces, sans utiliser de bases fortes qui pourraient dégrader la fonction *gem*-dichlorée. Cette technologie donne accès à des structures variées et permet d'introduire des molécules complexes comme des sucres par exemple (Schéma IV.51).

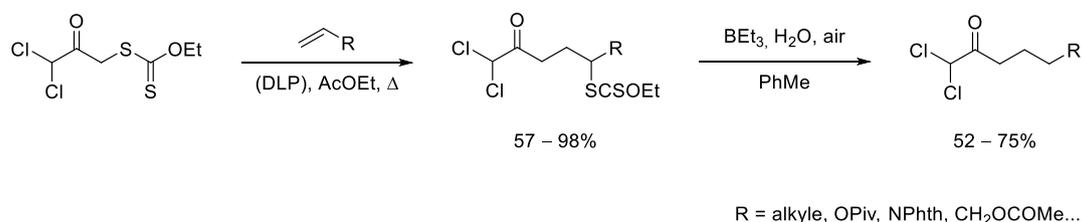


Schéma IV.51 – Séquence radicalaire pour la synthèse de 1,1-dichlorocétones

Au cours de cette étude, nous avons également étendu le champ d'application de la réaction de Favorskii décrite précédemment par Schamp, Coppens et de Kimpe.²⁹ Cette synthèse d'esters α,β -insaturés de configuration *Z* a lieu en présence de triéthylamine dans le méthanol. L'ozonolyse du thiocarbonyl s'est cependant avérée nécessaire dans un premier temps pour obtenir de bons rendements car celui-ci interagissait avec le cation oxyallylique intermédiaire. Seuls les produits sensibles à la solvolysse comme la glucosamine acétylée ont réagi avec des rendements plus faibles (Schéma IV.52).

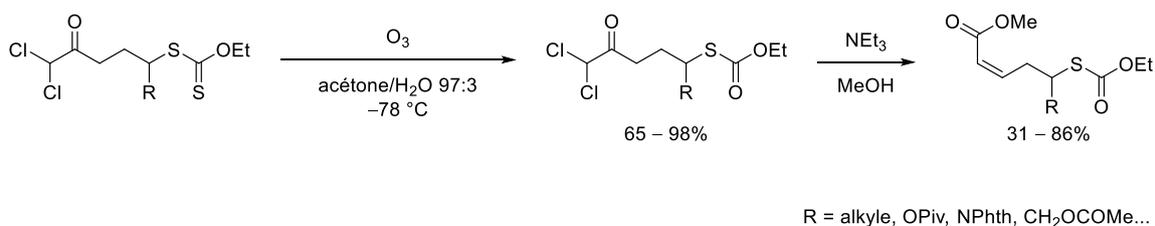


Schéma IV.52 – Séquence pour le réarrangement de Favorskii des adduits sans réduction du xanthate

Une méthode pour la réduction du xanthate ayant désormais été mise au point, l'étude du réarrangement de Favorskii est en cours sur les adduits réduits. De plus, maintenant qu'une méthode de synthèse robuste a été développée, une étude plus approfondie des applications de ces α,α -dichlorocétones pourrait être conduite, comme par exemple dans le cadre de la synthèse d'hétérocycles.

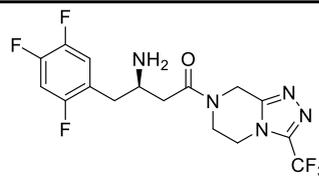
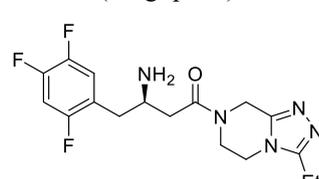
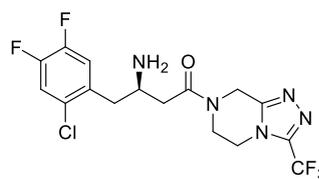
Chapitre V
Synthèse de Trifluorométhylcétones
Saturées et α,β -Insaturées

Ce travail a fait l'objet d'une publication :
L. Anthore, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3058.

La demande pour les composés organofluorés a explosé ces cinquante dernières années. Aujourd'hui près d'un herbicide sur quatre¹ et près d'un produit pharmaceutique sur cinq² contiennent au moins un atome de fluor. Ils sont également utilisés comme catalyseurs, en métallurgie, dans l'industrie nucléaire, en imagerie médicale ou dans l'industrie des matériaux, par exemple comme surfactants.

L'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor change drastiquement les propriétés physico-chimiques d'une molécule.³ Un des exemples les plus simples est la différence d'acidité entre l'acide acétique (pKa = 4,76) et l'acide trifluoroacétique (pKa = 0,23). De même, la présence d'atomes de fluor sur un composé influe sur sa stabilité métabolique, sa lipophilie et sa conformation.

Tableau V.1 – Influence des atomes de fluor sur l'activité biologique des molécules *in vitro* et sur leur biodisponibilité chez le rat

Entrée	Molécule	IC ₅₀ (nM) ^a	F (%) ^b
1	 (sitagliptine)	18 nM	76%
2		37 nM	2%
3		84 nM	47%

a) Concentration inhibitrice médiane *in vitro* vis-à-vis de la dipeptidyl peptidase-IV. b) Biodisponibilité chez le rat. Dose par voie intraveineuse : 1 mg/kg ; dose par voie orale : 2 mg/kg

¹ T. Fujiwara, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2014**, 167, 16.

² (a) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320. (b) D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 1071.

³ (a) K. Müller, C. Fach, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881. (b) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315. (c) S. Swallow, *In Progress in Medicinal Chemistry*, (Eds. Lawton, Witty), Elsevier, **2015**, 54, 65.

L'exemple de la sitagliptine (JanuviaTM), un antidiabétique, donne une bonne idée de cette influence.⁴ Le remplacement du groupement trifluorométhyle par un groupement éthyle entraîne une diminution drastique de la biodisponibilité (Tableau V.1, entrées 1 et 2). Le remplacement d'un atome de fluor aromatique par un atome de chlore engendre quant à lui une diminution de l'activité de la molécule d'un facteur 4,5 chez le rat (Tableau V.1, entrées 1 et 3).

Parmi tous les groupes fonctionnels contenant des atomes de fluor, le groupement trifluorométhyle occupe une place de choix dans la famille des composés biologiquement actifs.^{3c,5} Des blockbusters de l'industrie pharmaceutique comme l'éfavirenz (SustivaTM un antirétroviral), le célécoxib (CelebrexTM, utilisé comme antidouleur dans les cas d'arthrose) ou la fluoxétine (ProzacTM, un antidépresseur), en sont des exemples (Figure V.1).

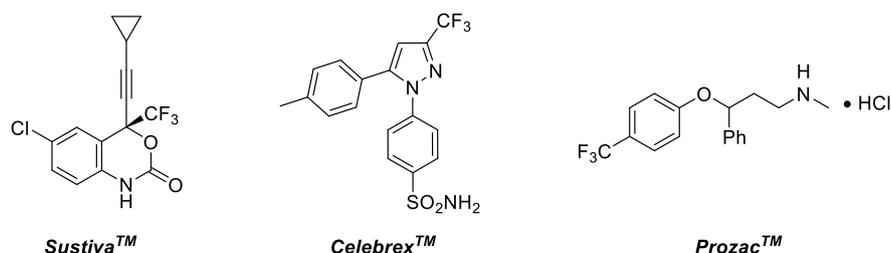


Figure V.1 – Exemples de molécules trifluorométhylées utilisées dans l'industrie pharmaceutique

De nombreuses méthodes existent pour introduire des groupements fluorés sur les molécules.⁶ La chimie radicalaire des xanthates a également été employée à ces fins.⁷ Les xanthates **V.1**,⁸ **V.2**⁹, **V.3a**¹⁰ et **V.3b-c**¹¹ sont des exemples de la polyvalence de cette réaction (Figure V.2).

⁴ (a) D. Kim, L. Wang, M. Beconi, G. J. Eiermann, M. H. Fisher, H. He, G. J. Hickey, J. E. Kowalchick, B. Leiting, K. Lyons, F. Marsilio, M. E. McCann, R. A. Patel, A. Petrov, G. Scapin, S. B. Patel, R. S. Roy, J. K. Wu, M. J. Wyvrat, B. B. Zhang, L. Zhu, N. A. Thornberry, A. E. Weber, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 141. (b) D. Kim, J. E. Kowalchick, S. D. Edmondson, A. Mastracchio, J. Xu, G. J. Eiermann, B. Leiting, J. K. Wu, K. D. Pryor, R. A. Patel, H. He, K. A. Lyons, N. A. Thornberry, A. E. Weber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3373.

⁵ W. Zhu, J. Wang, S. Wang, Z. Gu, J. L. Aceña, K. Izawa, H. Liu, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37.

⁶ Une numéro spécial a récemment été publiée dans *Chemical Reviews* : V. Gouverneur, K. Seppelt, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 563. Et références citées à l'intérieur.

⁷ Pour une revue récente sur le sujet, voir : S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6891.

⁸ F. Bertrand, V. Pevere, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069.

⁹ P. Salomon, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2926.

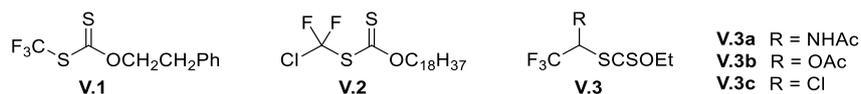


Figure V.2 – Exemples de xanthates utilisés pour la synthèse de composés fluorés

La chimie du fluor suscite un tel engouement que presque quotidiennement de nouvelles stratégies de synthèse sont publiées sur le sujet. Des journaux comme le « *Journal of Fluorine Chemistry* » sont même uniquement consacrés à ce domaine.

Au sein de la grande famille des groupements fluorés, les cétones trifluorométhylées occupent une place de choix. Au cours de cette thèse, nous nous sommes attachés à développer une nouvelle stratégie pour leur synthèse. Nous décrivons donc dans ce manuscrit quelques généralités sur les trifluorométhylcétones ainsi que les méthodes les plus employées pour leur préparation. Cette introduction n'a toutefois aucunement la prétention à l'exhaustivité.

1 Les trifluorométhylcétones

Parmi les groupements trifluorométhylés, les trifluorométhylcétones saturées **V.4**¹² et α,β -insaturées **V.5**¹³ représentent une famille particulièrement intéressante (Figure V.3). Non seulement, elles ont pu être utilisées comme inhibiteurs de certaines enzymes, mais ce sont aussi des intermédiaires de synthèse pour un grand nombre de structures trifluorométhylées, comme les hétérocycles.



Figure V.3 – Trifluorométhylcétones **V.4** et trifluorométhylcétones α,β -insaturées **V.5**

¹⁰ F. Gagosz, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2655.

¹¹ (a) L. Tournier, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 455. (b) P. Salomon, W. Kosnik, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2015**, 71, 7144.

¹² Revues : (a) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Tetrahedron* **1991**, 47, 3207. (b) C. B. Kelly, M. A. Mercadante, N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11133.

¹³ Revues : (a) V. Nenajdenko, A. Sanin, E. Balenkova, *Molecules* **1997**, 2, 186. (b) S. V. Druzhinin, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7753. (c) E. S. B. Valentine G. Nenajdenko, *Arkivoc* **2011**, 246.

1.1 Des propriétés structurales au service de la biologie

La présence du groupe trifluorométhyle en position α de la cétone influe grandement sur ses propriétés physico-chimiques, essentiellement à cause de la forte électronégativité des atomes de fluor. En particulier, la réactivité du carbonyle vis-à-vis des nucléophiles est sensiblement augmentée, par comparaison avec leurs analogues non fluorés. Cette réactivité est particulièrement intéressante pour les réactions avec des organolithiens ou des réactifs de Grignard. Cependant, ce phénomène entraîne également une stabilisation de la forme hydratée de la cétone. Dans certains cas, cette forme peut même devenir majoritaire, en particulier si la cétone est substituée par d'autres groupes électroattracteurs (Schéma V.1).¹⁴

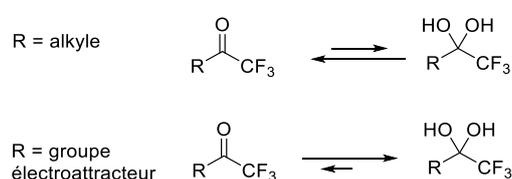


Schéma V.1 – Déplacement de l'équilibre entre la cétone et sa forme hydratée en fonction des substituants R

Cette propension à l'hydratation oblige donc à prendre des précautions lorsque les conditions expérimentales exigent l'utilisation d'eau ou lors des purifications par chromatographie sur gel de silice.¹⁵ La déshydratation peut même s'avérer difficile et requiert parfois des desséchants forts tels que le pentoxyde de phosphore¹⁶ ou l'acide sulfurique.¹⁷

La grande stabilité de la forme hydratée trouve cependant une application en biologie car elle permet de mimer les intermédiaires biologiques d'hydrolyse d'esters ou d'amides. Ainsi, les cétones trifluorométhylées sont souvent de très bons inhibiteurs des enzymes responsables de ces réactions.¹⁸

Il a été montré par exemple que l'analogue trifluorométhylé de l'acide arachidonique **V.6** (ATK pour Arachidonyl Trifluoromethyl Ketone) inhibe la phospholypase cytosolique A₂

¹⁴ (a) J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 898. (b) R. S. McDonald, K.-C. Teo, R. Stewart, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 297.

¹⁵ M. J. O'Connor, K. N. Boblak, M. J. Topinka, P. J. Kindelin, J. M. Briski, C. Zheng, D. A. Klumpp, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3266.

¹⁶ I. S. Kruchok, I. I. Gerus, V. P. Kukhar, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6533.

¹⁷ D. L. Ladd, P. B. Harrsch, L. I. Kruse, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 417.

¹⁸ Voir par exemple : (a) C. A. Veale, J. R. Damewood, Jr., G. B. Steelman, C. Bryant, B. Gomes, J. Williams, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 86. (b) M. H. Gelb, J. P. Svaren, R. H. Abeles, *Biochemistry* **1985**, *24*, 1813. (c) Y.-M. Shao, W.-B. Yang, T.-H. Kuo, K.-C. Tsai, C.-H. Lin, A.-S. Yang, P.-H. Liang, C.-H. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4652. (d) G. S. Garrett, S. J. McPhail, K. Tornheim, P. E. Correa, J. M. McIver, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 301. (e) R. R. Frey, C. K. Wada, R. B. Garland, M. L. Curtin, M. R. Michaelides, J. Li, L. J. Pease, K. B. Glaser, P. A. Marcotte, J. J. Bouska, S. S. Murphy, S. K. Davidsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3443. (f) A. S. Madsen, H. M. E. Kristensen, G. Lanz, C. A. Olsen, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 614.

par formation d'un hémicétal avec un résidu de l'enzyme (Figure V.4).¹⁹ Ces enzymes sont responsables, entre autres, de la production d'acide arachidonique qui joue un rôle primordial dans la régulation de l'inflammation neuronale et du stress oxydatif, associés à des troubles neurologiques comme la maladie d'Alzheimer.²⁰

De même, les composés **V.7**²¹ et **V.8**²² sont des inhibiteurs d'histones désacétylases, qui permettent d'hydrolyser l'amide en position *N*-terminale des histones.

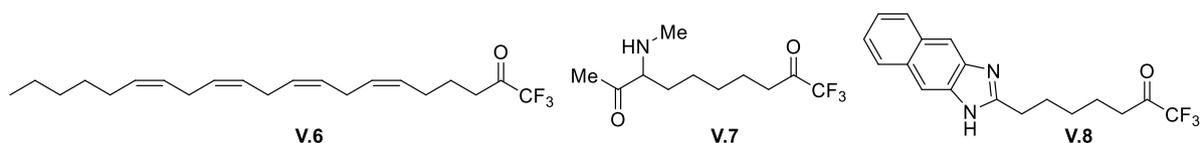


Figure V.4 – Structure de l'analogue trifluorométhylé de l'acide arachidonique **V.6** et de deux inhibiteurs d'histones désacétylases **V.7** et **V.8**

Les cétones trifluorométhylées apportent également un outil pour étudier plus en détails la structure de ces enzymes et leurs mécanismes d'action, en particulier pour les enzymes présentant un résidu sérine au sein de leur site actif.²³ Dans le cas de l' α -chymotrypsine, des études RMN ont permis de déterminer la structure de l'adduit formé avec le dipeptide trifluorométhylé **V.9**, inhibiteur de l'enzyme (Figure V.5).^{23b}

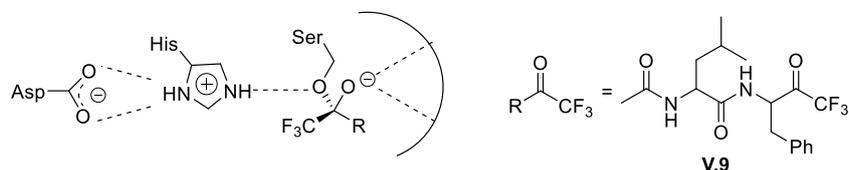


Figure V.5 – Structure du complexe entre le dipeptide **V.9** et l' α -chymotrypsine

Les trifluorométhylcétones sont devenues un outil extrêmement intéressant pour l'étude des enzymes ainsi que leur inhibition. Cependant, leurs applications ne se limitent pas qu'au domaine de la biologie.

¹⁹ L. A. Trimble, I. P. Street, H. Perrier, N. M. Tremblay, P. K. Weech, M. A. Bernstein, *Biochemistry* **1993**, *32*, 12560.

²⁰ W.-Y. Ong, T. Farooqui, G. Kokotos, A. A. Farooqui, *ACS Chemical Neuroscience* **2015**, *6*, 814.

²¹ B. Jose, Y. Oniki, T. Kato, N. Nishino, Y. Sumida, M. Yoshida, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5343.

²² D. Riester, C. Hildmann, P. Haus, A. Galetovic, A. Schober, A. Schwienhorst, F.-J. Meyer-Almes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3651.

²³ Voir par exemple : (a) Y. Abdel-Aal, B. Hammock, *Science* **1986**, *233*, 1073. (b) T. C. Liang, R. H. Abeles, *Biochemistry* **1987**, *26*, 7603.

1.2 Les trifluorométhylcétones : des intermédiaires de synthèse polyvalents

Les trifluorométhylcétones sont également des intermédiaires pour la synthèse de nombreux produits trifluorométhylés. Elles ont été utilisées entre autres pour la synthèse d'hétérocycles²⁴ ou d'oléfines trifluorométhylées.²⁵ La pyrimidin-2(1*H*)-one **V.10** résulte par exemple de la condensation d'une énone trifluorométhylée et d'une urée (Schéma V.2a).²⁴ⁱ Les oléfines trifluorométhylées peuvent quant à elles être obtenues par exemple par une réaction de Julia modifiée, comme dans le cas du composé **V.11** (Schéma V.2b).^{25b}

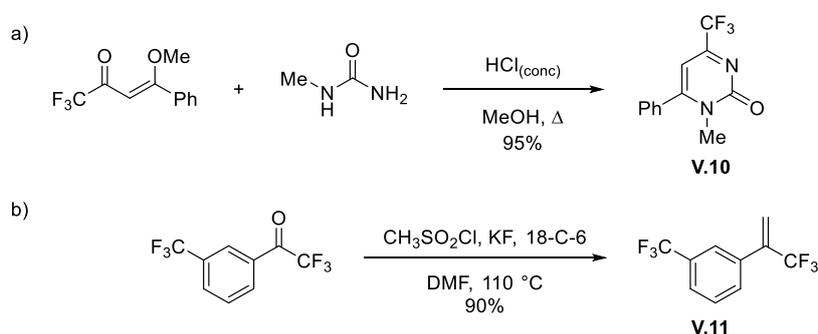


Schéma V.2 – Exemple de synthèse a) d'un hétérocycle à partir d'un énone trifluorométhylée, b) d'une oléfine trifluorométhylée à partir d'une cétone trifluorométhylée

Les trifluorométhylcétones ont aussi été employées comme intermédiaires dans les synthèses de substances médicinales comme l'éfavirenz²⁶ ou le célécoxib (Figure V.1).²⁷ Plus

²⁴ Pour une revue sur la synthèse d'hétérocycles : (a) M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432. Pour des exemples récents, voir : (b) N. Zanatta, J. M. F. M. Schneider, P. H. Schneider, A. D. Wouters, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins, L. A. Wessjohann, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996. (c) L. E. Kiss, H. S. Ferreira, D. A. Learmonth, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1835. (d) H. Fan, X. Wang, J. Zhao, X. Li, J. Gao, S. Zhu, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *146*, 1. (e) D. N. Bazhin, D. L. Chizhov, G.-V. Rösenthaller, Y. S. Kudyakova, Y. V. Burgart, P. A. Slepukhin, V. I. Saloutin, V. N. Charushin, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5714. (f) N. Zanatta, S. S. Amaral, J. M. dos Santos, A. M. P. W. da Silva, J. M. F. M. Schneider, L. d. S. Fernandes, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4076. (g) S. El Kharrat, P. Laurent, H. Blancou, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1252. (h) Y. Zhou, G. Shen, Y. Sui, H. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3396. (i) A. M. P. W. da Silva, F. M. da Silva, H. G. Bonacorso, C. P. Frizzo, M. A. P. Martins, N. Zanatta, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3727.

²⁵ Voir par exemple : (a) H. Lebel, V. Paquet, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1671. (b) B. S. Nader, J. A. Cordova, K. E. Reese, C. L. Powell, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2898. (c) T. A. Hamlin, C. B. Kelly, R. M. Cywar, N. E. Leadbeater, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1145.

²⁶ (a) S. D. Young, S. F. Britcher, L. O. Tran, L. S. Payne, W. C. Lumma, T. A. Lyle, J. R. Huff, P. S. Anderson, D. B. Olsen, S. S. Carroll, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 2602. (b) M. E. Pierce, R. L. Parsons, L. A. Radesca, Y. S. Lo, S. Silverman, J. R. Moore, Q. Islam, A. Choudhury, J. M. D. Fortunak, D. Nguyen, C. Luo, S. J. Morgan, W. P. Davis, P. N. Confalone, C.-y. Chen, R. D. Tillyer, L. Frey, L. Tan, F. Xu, D. Zhao, A. S. Thompson, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, R. Reamer, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536. (c) K. C. Nicolaou, A. Krasovskiy, U. Majumder, V. É. Trépanier, D. Y. K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3690.

²⁷ T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn,

récemment, Boehringer–Ingelheim a décrit la synthèse d'un agent anti-inflammatoire potentiel **V.12**. Un intermédiaire clé de cette synthèse correspond à une alkylcétone trifluorométhylée **V.13**, obtenue par la réaction de l'anhydride trifluoroacétique avec l'acide carboxylique **V.14** en présence de pyridine. Cette réaction a été décrite au laboratoire et sera discutée ultérieurement. La cétone trifluorométhylée subit ensuite une attaque nucléophile pour former l'alcool trifluorométhylé **V.15** (Schéma V.3).

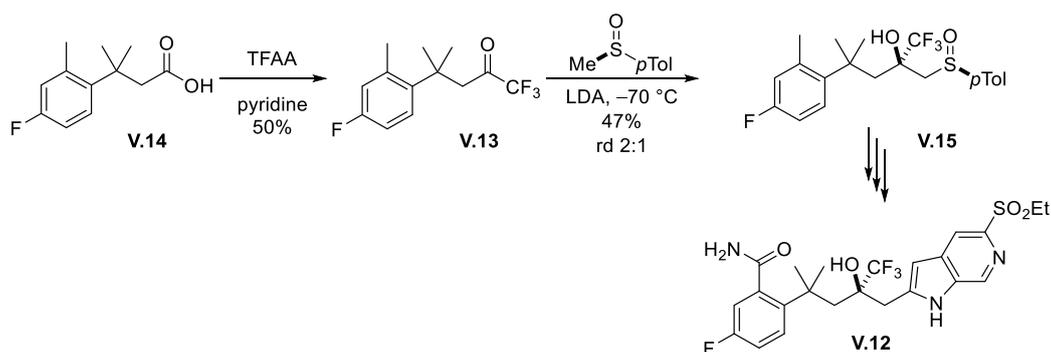


Schéma V.3 – Synthèse d'un agent anti-inflammatoire potentiel **V.12** dont l'un des intermédiaires clés est une cétone trifluorométhylée

Enfin, la préparation d'analogues fluorés de composés naturels peut impliquer l'emploi de cétones trifluorométhylées comme dans le cas de la synthèse de dérivés d'artémisinine.²⁸

1.3 La synthèse de cétones trifluorométhylées

Leurs applications étant très variées, de nombreuses synthèses ont dû être élaborées pour obtenir les trifluorométhylcétones.

1.3.1 Addition électrophile de l'anhydride trifluoroacétique

L'anhydride trifluoroacétique (TFAA) a été utilisé dès les années 50 dans des réactions de type Friedel-Crafts pour la synthèse de cétones trifluorométhylées aromatiques comme le

S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.

²⁸ F. Grellepois, F. Chorki, B. Crousse, M. Ourévitch, D. Bonnet-Delpon, J.-P. Bégué, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1253.

composé **V.16** (Schéma V.4).²⁹ Des réactifs similaires comme la 2-(trifluoroacétoxy)pyridine³⁰ ont également été développés pour réaliser cette transformation.

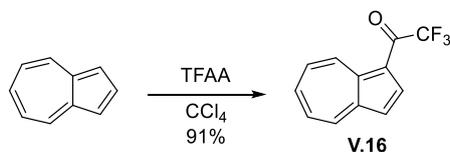


Schéma V.4 – Synthèse d'une cétone trifluorométhylée par réaction de Friedel-Crafts avec l'anhydride trifluoroacétique^{29b}

De même des alcènes activés peuvent être acétylés par le TFAA en présence de triéthylamine et conduire à la synthèse d'énones trifluorométhylées. Par exemple, l'énone **V.17** est obtenue à partir de l'éther vinylique **V.18** (Schéma V.5).³¹

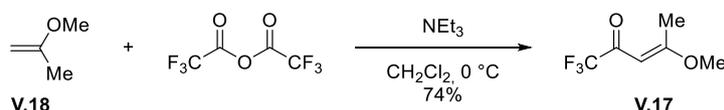


Schéma V.5 – Exemple de la synthèse d'une énone à partir d'un alcène activé à l'aide du TFAA

Plus récemment, le TFAA a également été employé comme agent acylant en présence de cobalt pour la synthèse de diénones trifluorométhylées comme le composé **V.19** (Schéma V.6).³²

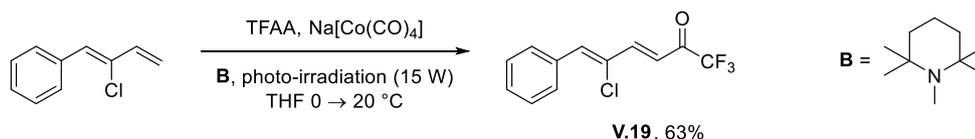


Schéma V.6 – Exemple de synthèse de diénones trifluorométhylées par catalyse au cobalt

Ces méthodes restent cependant essentiellement limitées aux composés aromatiques ou alcéniques activés le plus souvent. Dans les cas où les substrats ne sont pas activés, des acides de Lewis forts sont alors nécessaires pour que la réaction ait lieu.

²⁹ (a) E. J. Bourne, M. Stacey, J. C. Tatlow, J. M. Tedder, *J. Chem. Soc.* **1951**, 718. (b) A. G. Anderson, R. G. Anderson, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3578. (c) J. H. Wynne, C. T. Lloyd, S. D. Jensen, S. Boson, W. M. Stalick, *Synthesis* **2004**, 2004, 2277.

³⁰ K. Takashi, S. Masakazu, T. Masahiro, K. Hidehiko, *Chem. Lett.* **1990**, 19, 783.

³¹ D. V. Gorlov, M. A. Kurykin, O. E. Petrova, *Russ. Chem. Bull.* **1999**, 48, 1791.

³² B. L. Kohn, T. Rovis, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 2889.

1.3.2 Oxydation du carbinol trifluorométhylé

Dans le cas des alkyles cétones, l'une des méthodes de synthèse les plus répandues aujourd'hui repose sur la trifluorométhylation nucléophile de l'aldéhyde correspondant, suivie par l'oxydation du carbinol **V.20** (Schéma V.7). Cette stratégie procède donc en deux étapes.

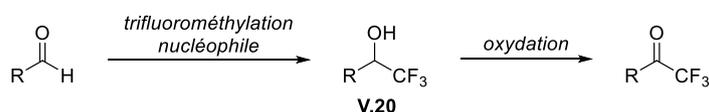


Schéma V.7 – Schéma général de la synthèse de cétones trifluorométhylées *via* l'oxydation du carbinol correspondant

Dans la plupart des cas, la source de trifluorométhyle nucléophile utilisée est le triméthyl(trifluorométhyl)silane ou réactif de Ruppert-Prakash.³³ Cette synthèse a été amplement explorée et appliquée à des cétones et des aldéhydes aromatiques comme aliphatiques.³⁴

A contrario, l'étape d'oxydation du carbinol trifluorométhylé est relativement difficile et requiert des conditions réactionnelles dures pour les alcools aliphatiques. En effet, la nucléophilie de l'alcool est abaissée et l'énergie de la liaison C–H au pied de l'alcool est augmentée par les effets inductifs attracteurs du groupement trifluorométhyle. Des réactions nécessitant une attaque nucléophile de l'alcool comme l'oxydation de Swern échouent donc régulièrement.

L'oxydation requiert alors l'emploi d'oxydants forts comme le permanganate de potassium³⁵ ou des sels de chrome comme les réactifs de Jones ou de Collins.³⁶

Le periodinane de Dess-Martin (DMP) a néanmoins permis d'effectuer la transformation à température ambiante avec de bons rendements comme dans le cas du

³³ (a) I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195. (b) R. K. Pichika Ramaiah, G. K. Surya Prakash, *Org. Synth.* **1995**, 72, 232. Pour une revue récente sur ce réactif, voir: (c) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 683.

³⁴ (a) G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393. (b) R. Krishnamurti, D. R. Bellew, G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 984.

³⁵ B. Imperiali, R. H. Abeles, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 135.

³⁶ (a) K. Von Werner, A. Gisser, *J. Fluorine Chem.* **1977**, 10, 387. (b) B. Imperiali, R. H. Abeles, *Biochemistry* **1987**, 26, 4474.

dipeptide **V.21** (Schéma V.8).³⁷ Cependant, un excès important d'oxydant (3 à 4 équivalents) semble nécessaire et son coût élevé (20,70 €/1 g pour une masse molaire de 424 g/mol³⁸) limite son utilisation.

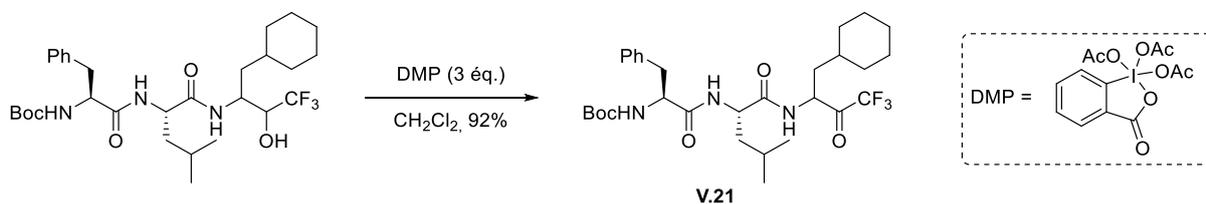


Schéma V.8 – Oxydation d'un carbinol trifluorométhylé avec le periodinane de Dess-Martin (DMP)^{37b}

Plus récemment, un catalyseur de ruthénium(II) en présence de NaIO_4 ,³⁹ l'Oxone[®] associé à une quantité catalytique de 2-iodobenzènesulfonate⁴⁰ ou des sels d'oxoammonium⁴¹ ont également permis d'oxyder efficacement des carbinols aromatiques comme aliphatiques.

1.3.3 Chimie organométallique

L'addition nucléophile de composés organométalliques sur le trifluoroacétate d'éthyle (**V.22**) est également une voie classique d'accès aux cétones trifluorométhylées. Ce composé présente en outre l'avantage d'être un précurseur peu onéreux (1,20 €/1 g⁴²).

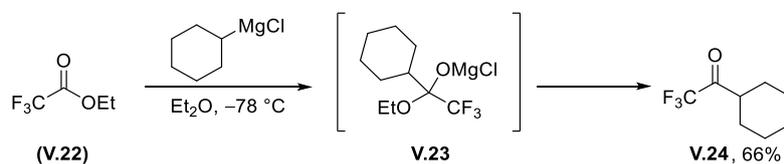


Schéma V.9 – Exemple de synthèse d'une cétone trifluorométhylée alkylée par addition d'un organomagnésien sur le trifluoroacétate d'éthyle (**V.22**)

Après attaque du nucléophile, le caractère inductif attracteur du trifluorométhyle stabilise l'intermédiaire tétraédrique **V.23** comme dans le cas de l'hydratation. Ce phénomène

³⁷ (a) R. J. Linderman, D. M. Graves, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4259. (b) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4665. (c) R. J. Linderman, D. M. Graves, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 661.

³⁸ www.sigmaaldrich.com (consulté le 01/09/2016)

³⁹ V. Kesavan, D. Bonnet-Delpon, J.-P. Bégué, A. Srikanth, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3327.

⁴⁰ Y. Tanaka, T. Ishihara, T. Konno, *J. Fluorine Chem.* **2012**, 137, 99.

⁴¹ C. B. Kelly, M. A. Mercadante, T. A. Hamlin, M. H. Fletcher, N. E. Leadbeater, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8131.

⁴² www.sigmaaldrich.com (consulté le 01/09/2016)

freine la deuxième addition et résulte en une unique attaque de l'espèce organométallique sur l'ester, la cétone **V.24** étant récupérée après hydrolyse (Schéma V.9).⁴³

L'utilisation de composés organométalliques peut néanmoins exiger de protéger certains groupements polaires et donc parfois limiter le champ d'application de ces réactions.

1.3.4 Les dérivés β -carbonylés

L'alkylation du trifluoroacétoacétate d'éthyle (ETFAA) permet aussi d'obtenir des cétones trifluorométhylées après décarboxylation. Cette réaction peut être vue comme dérivée de la synthèse acétoacétique précédemment décrite (Chapitre II, § 1.3).

Cependant, à cause de l'effet inducteur attracteur important du groupement fluoré, il est bien moins nucléophile que l'acétoacétate d'éthyle et seuls des dérivés halogénés activés comme le bromure de benzyle permettent d'obtenir de bons rendements lors de l'alkylation.⁴⁴

Plus récemment, une réaction tandem impliquant une condensation de Claisen d'une acétophénone sur le trifluoroacétate d'éthyle, suivie d'une rétro-Claisen a été décrite par Qu et ses collaborateurs.⁴⁵ Bien que facile à mettre en œuvre et peu onéreuse, cette réaction nécessite cependant l'utilisation d'une base forte (NaH) et reste ainsi limitée aux composés peu sensibles comme le dérivé de naphthalène **V.25** (Schéma V.10).

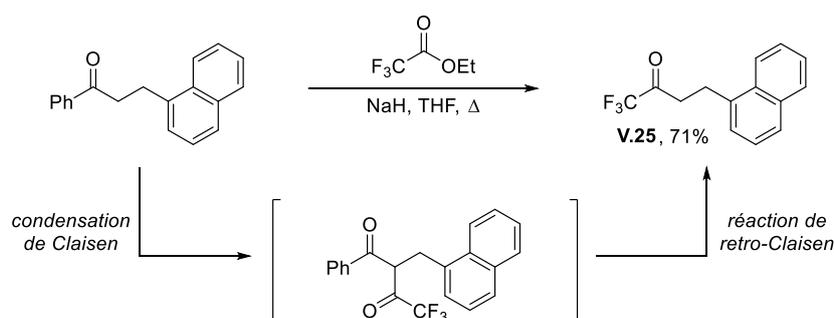


Schéma V.10 – Exemple de synthèse d'une trifluorométhylcétone par une réaction tandem (condensation de Claisen/rétro-Claisen)

⁴³ X. Creary, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5026.

⁴⁴ (a) J.-P. Begue, M. Charpentier-Morize, G. Nee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 83. (b) C. Aubert, J.-P. Bégué, M. Charpentier-Morize, G. Nee, B. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **1989**, 44, 361.

⁴⁵ (a) D. Yang, Y. Zhou, N. Xue, J. Qu, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4171. (b) D. Yang, Y. Zhou, Y. Song, J. Qu, *J. Fluorine Chem.* **2015**, 173, 6.

1.3.5 Les cétènes

Une stratégie originale a été développée au laboratoire il y a une vingtaine d'années.⁴⁶ Celle-ci permet de transformer un chlorure d'acyle en cétone trifluorométhylée en présence d'anhydride trifluoroacétique et de pyridine (Schéma V.11).

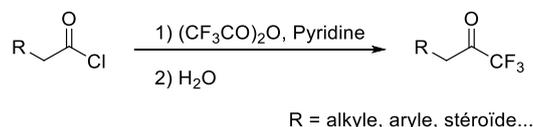


Schéma V.11 – Synthèse d'alkyles trifluorométhylcétone à partir de dérivés de chlorure d'acyle

Le mécanisme de cette réaction fait intervenir un cétène **V.26** (Schéma V.12). Celui-ci est obtenu à partir du chlorure d'acyle **V.27** par élimination d'acide chlorhydrique. Il peut ensuite soit réagir directement avec l'anhydride trifluoroacétique pour former le composé **V.28** (X = CF₃COO) ou être capturé par la pyridine pour former la bétaine **V.29**. Cette dernière réagit avec l'anhydride trifluoroacétique pour donner le composé **V.30** (X = pyridinium). L'hydrolyse permet d'obtenir l'acide **V.31** qui se décarboxyle souvent spontanément et la cétone trifluorométhylée **V.32** est ainsi récupérée.

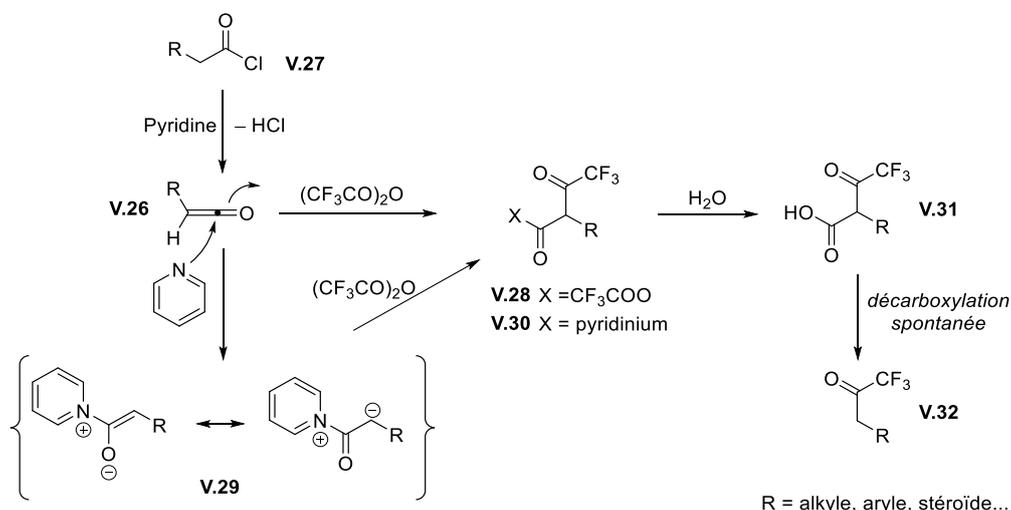


Schéma V.12 – Mécanisme supposé de la synthèse de trifluorométhylcétone à partir de chlorures d'acyles **V.27**

Comme le montre le mécanisme, le chlorure d'acyle **V.27** doit posséder un site énolisable. Ainsi, cette réaction est particulièrement adaptée à la synthèse d'alkylcétone et

⁴⁶ (a) J. Boivin, L. El Kaim, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1285. (b) J. Boivin, L. El Kaim, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2573.

vient donc compléter les méthodes décrites précédemment et qui ont été essentiellement appliquées aux arylcétones.

L'acide lui-même, ou son sel, peut être employé à la place du chlorure d'acide, à condition d'employer un équivalent supplémentaire d'anhydride trifluoroacétique. Cette variante a été appliquée au cas du composé **V.14** mentionné plus haut (Schéma V.3). Cet acide étant relativement encombré, la transformation a dû être réalisée à plus haute température (60 – 100 °C).⁴⁷ Ceci étant, la trifluorométhylcétone correspondante **V.13** a été fabriquée sur plus de 300 kg. On peut également noter que l'analogue de l'acide arachidonique **V.6** (Figure V.4) a été obtenu par cette méthode, la seule qui ait permis sa préparation.

L'eau peut enfin être remplacée par un autre nucléophile, ce qui conduit à la synthèse d'une large variété de composés trifluorométhylés.⁴⁸ Elle a de même pu être appliquée à d'autres dérivés comme les trichlorocétones que nous avons vues au chapitre précédent (Chapitre IV, § 1.1.4).

Les méthodes pour obtenir les trifluorométhylcétones sont nombreuses et variées. Cependant, elles présentent toutes des limites dans leur champ d'application, que ce soit à cause de conditions réactionnelles trop dures ou de limites mécanistiques. L'importance des composés trifluorométhylés dans l'industrie entraîne cependant des besoins toujours croissants de nouvelles structures.

Gardant cette idée en mémoire, le laboratoire a développé de nouvelles méthodes pour leur synthèse grâce aux réactions radicalaires des xanthates.

2 Un xanthate pour l'alkylation

Comme nous l'avons vu précédemment dans ce manuscrit, les xanthates α -acylés permettent d'apporter une stratégie intéressante pour l'alkylation des cétones.

⁴⁷ J. T. Reeves, F. Gallou, J. J. Song, Z. Tan, H. Lee, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 189.

⁴⁸ Pour une revue traitant du sujet, voir : S. Z. Zard, *Org. Biomol. Chem* **2007**, *5*, 205.

Le xanthate dérivé de la trifluorométhylcétone **V.33** a également pu être synthétisé et réagit efficacement avec de nombreuses oléfines.⁴⁹ Contrairement à la réaction précédente, la mise en œuvre de la chimie radicalaire des xanthates ne nécessite l'emploi ni de composés hautement réactifs comme l'anhydride trifluoroacétique ni de bases. Le champ d'application de la réaction est donc plus important. Cette réaction a par exemple pu être appliquée à des dérivés phosphonates, imides ou mêmes à des sucres (Schéma V.13).

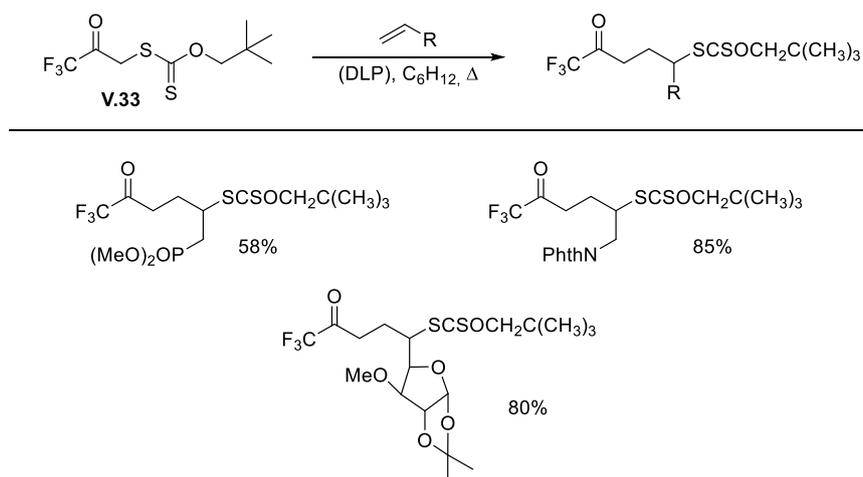


Schéma V.13 – Synthèse de trifluorométhylcétones par addition radicalaire du xanthate dérivé de la trifluorométhylcétone **V.33**

Ces composés correspondent à des cétones formellement alkylées, difficilement accessibles par d'autres méthodes. En effet, l'énolate correspondant, bien que facilement obtenu est relativement peu nucléophile et les réactions d'alkylation ionique sont peu efficaces. En outre, les réactions d'aldolisation par auto-condensation ne sont pas négligeables, ce qui diminue aussi l'efficacité de l'alkylation.⁵⁰

Le xanthate dérivé de la trifluorométhylcétone **V.33** a donc apporté une première solution à ce problème. Il pourrait néanmoins être intéressant d'introduire le groupement fluoré non plus sur le xanthate mais sur l'oléfine. En effet, cette idée permettrait d'obtenir d'autres structures variées et de mettre pleinement à profit la puissance de cette chimie.

Dans ce contexte, nous avons développé une méthode complémentaire utilisant une réaction de vinylation radicalaire permettant d'obtenir des cétones trifluorométhylées saturées et insaturées sous forme protégée, ce qui limite leur dégradation.

⁴⁹ M.-P. Denieul, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **1996**, 2511.

⁵⁰ D. Mead, R. Loh, A. E. Asato, R. S. H. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2873.

3 Une réaction de vinylation radicalaire

Les réactions de vylations radicalaires, tout comme les allylations résultent d'une séquence d'addition-fragmentation (voir Chapitre I, § I.4.4.3). Celle qui nous intéresse ici repose sur la fragmentation α des radicaux sulfonyles (Schéma V.14).⁵¹

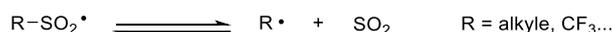


Schéma V.14 – α -Scission d'un radical sulfonyle conduisant à la formation d'un radical R \cdot et à du dioxyde de soufre

La fragmentation n'est pas observée dans le cas des radicaux R \cdot aryles mais est possible pour les radicaux R \cdot alkyles, en particulier lorsque ceux-ci sont stabilisés. L'extrusion de dioxyde de soufre a tout d'abord prouvé son utilité dans différentes réactions d'allylation radicalaire (Schéma V.15).⁵²

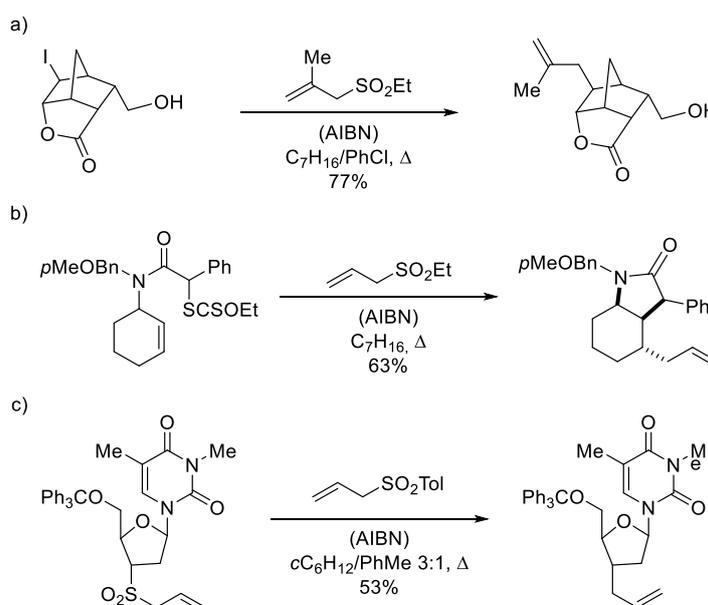


Schéma V.15 – Exemples de réaction d'allylation radicalaire avec des allylsulfones

Ces réactions ont par exemple permis d'allyler des dérivés iodés (Schéma V.15a) ou dithiocarbonates (Schéma V.15b). La création d'une nouvelle liaison C–C a même été possible par extrusion formelle d'une molécule de dioxyde de soufre de sulfones allyliques en

⁵¹ F. Bertrand, F. Le Guyader, L. Liguori, G. Ouvry, B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *C. R. Acad. Sci., Ser. IIC: Chem.* **2001**, 4, 547.

⁵² (a) B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1209. (b) F. Le Guyader, B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7410. (c) B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2864.

présence d'une arylsulfone allylique (Schéma V.15c). Le principe de cette réaction non triviale sera discuté au chapitre suivant (Chapitre VI, § 1.2).

Fuchs a, quant à lui, utilisé cette propriété dans le cas des vinyltriflones (Schéma V.16).⁵³ Dans ce cas, la répulsion électrostatique entre les atomes de fluor du groupement trifluorométhyle favorise la fragmentation.

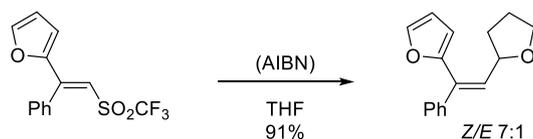


Schéma V.16 – Exemple de vinylation radicalaire à l'aide d'une vinyltriflone

Une réaction de vinylation radicalaire similaire a également été développée dans notre groupe et a permis, par exemple, la synthèse de *gem*-dichlorovinyles à partir de xanthates ou de dérivés iodés (Schéma V.17).⁵⁴

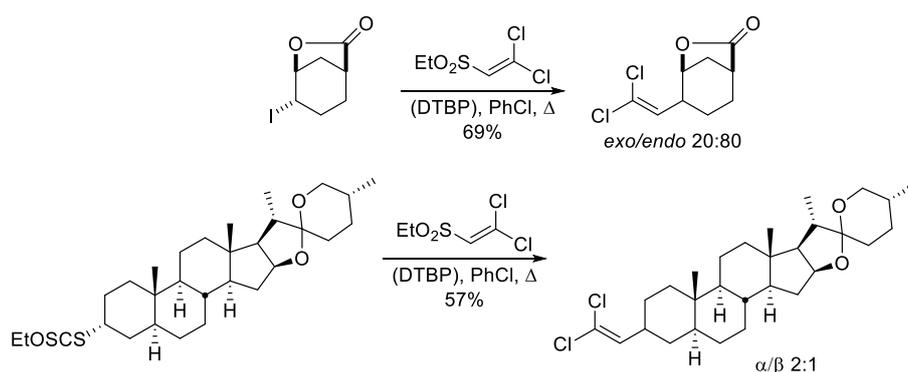


Schéma V.17 – Exemples de vinylation radicalaire à l'aide d'une vinylsulfone

Le mécanisme est très similaire pour les deux réactions. Dans le cas des vinylsulfones (Schéma V.18), l'étape d'initiation permet d'engendrer un radical carboné à partir du dérivé iodé ou du xanthate qui peut ensuite s'additionner sur la vinylsulfone du côté le moins encombré. Le radical adduit **V.34** comporte un groupement sulfonyle en position β et peut alors fragmenter, formant ainsi l'oléfine désirée **V.35** et le radical éthylsulfonyle (**V.36**). Ce dernier peut, à son tour, fragmenter et perdre une molécule de dioxyde de soufre pour donner un radical éthyle qui propage la chaîne.

⁵³ (a) J. Xiang, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11986. (b) J. Xiang, W. Jiang, J. Gong, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4123.

⁵⁴ F. Bertrand, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1943.

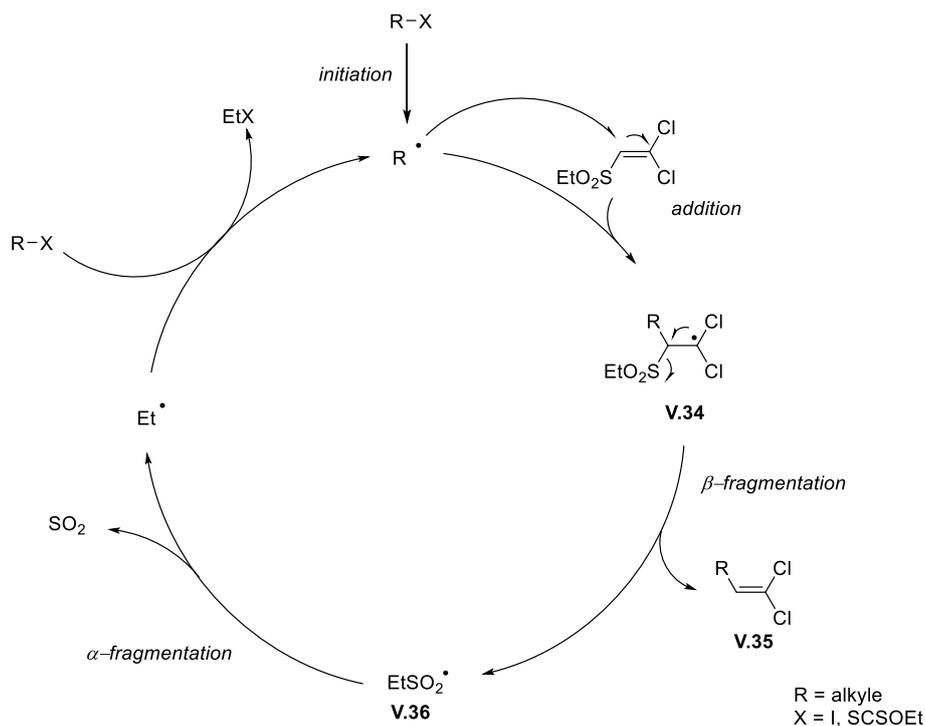


Schéma V.18 – Mécanisme de la vinylation radicalaire

Dans le cas des vinyltriflones de Fuchs, l'initiation s'effectue par addition de l'AIBN sur la vinyltriflone V.37 et le radical trifluorométhyle ainsi obtenu arrache un hydrogène à l'alkyle R-H, le plus souvent employé comme solvant. Le radical carboné résultant V.38 peut alors s'additionner sur la vinyltriflone V.37, propageant ainsi la chaîne (Schéma V.19).

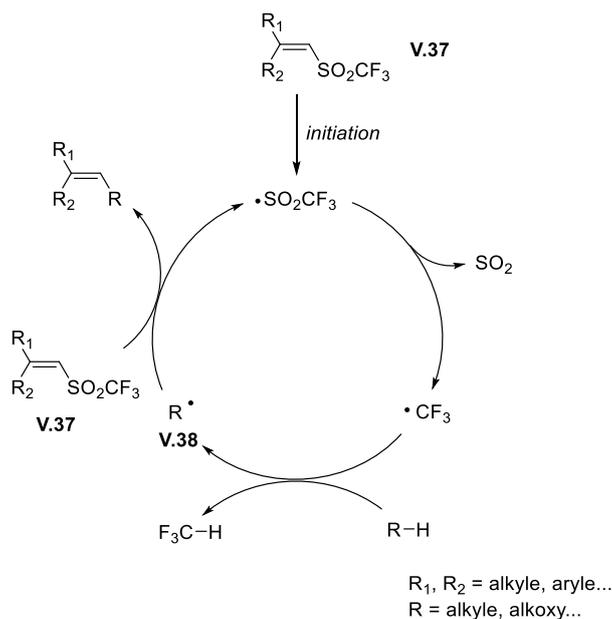


Schéma V.19 – Mécanisme de la vinylation radicalaire dans le cas des vinyltriflones de Fuchs

Permettant de fonctionnaliser un alcène, cette réaction encore peu exploitée pourrait être considérée comme une alternative aux couplages organométalliques classiques.

Au cours de cette étude, il a été montré que toutes sortes de radicaux carbonés peuvent être employées dans cette réaction, à l'exception des radicaux aromatiques, vinyliques ou des radicaux primaires non stabilisés. En plus des vinylsulfones dichlorées, des sulfones styréniques ou de carbonates d'énols ont pu être introduits dans cette réaction.^{51,55}

Parmi les exemples réalisés par le Dr Gilles Ouvry, l'un d'entre eux ouvrait une nouvelle voie pour la synthèse de cétones trifluorométhylées (Schéma V.20).^{48,55} En effet, par addition sur la vinylsulfone **V.39** présentant à la fois un groupement carbonate et un groupement trifluorométhyle, le composé **V.40** peut être obtenu avec un bon rendement. Ce dérivé peut être vu comme une forme masquée de la cétone trifluorométhylée **V.41**. Cependant, bien qu'envisagée, cette déprotection n'avait pas été étudiée.

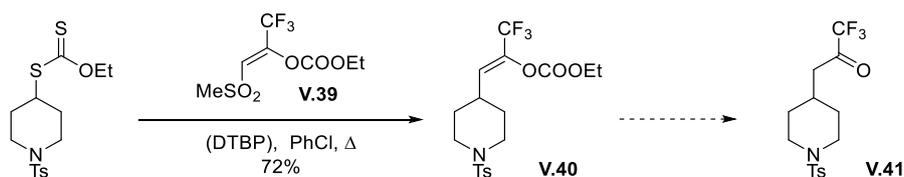


Schéma V.20 – Exemple préliminaire réalisé par le Dr Gilles Ouvry

Nous avons donc cherché à étendre ce procédé et à développer ainsi une nouvelle méthode d'accès aux cétones trifluorométhylées.

4 Synthèse de l'oléfine V.39

Pour étudier plus en détail cette réaction, une synthèse efficace de l'oléfine **V.39** était nécessaire. Elle avait été initialement obtenue sous forme d'huile par addition nucléophile de l'anion de la diméthylsulfone (**V.42**) sur le trifluoroacétate d'éthyle puis énilisation de la cétone **V.43** et protection de l'énol avec le chloroformiate d'éthyle (Schéma V.21).

⁵⁵ G. Ouvry. Thèse, Ecole Polytechnique, 2002.

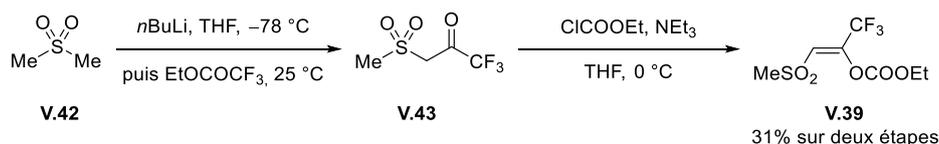


Schéma V.21 – Première synthèse de la vinylsulfone trifluorométhylée **V.39**

Le trifluoroacétate d'éthyle étant une source de trifluorométhyle peu onéreuse, cette séquence nous apparaissait comme intéressante.

Cependant, elle présente plusieurs inconvénients. Entre autres, le rendement de 31% n'est guère satisfaisant. Sachant que l'oléfine **V.39** est souvent introduite en excès dans la réaction de vinylation, une synthèse efficace était indispensable. En outre, l'utilisation du butyllithium et la nécessité d'effectuer cette réaction à -78°C étaient problématiques pour une montée en échelle dans les conditions expérimentales disponibles au laboratoire.

D'autres bases peuvent être utilisées pour déprotoner la diméthylsulfone (**V.42**). Nous avons pu trouver dans la littérature que, outre le butyllithium,⁵⁶ le *tert*-butylate de potassium⁵⁷ ou l'hydrure de sodium⁵⁸ ont été employés pour former des β -cétosulfones.

De nombreux essais ont été réalisés pour trouver des conditions optimales pour la montée en échelle. Seules les plus pertinentes seront discutées ici (Tableau V.2). Un problème récurrent rencontré lors de cette première étape a été l'hydratation non négligeable de la cétone lors du traitement. En effet, comme nous l'avons mentionné précédemment, un groupement électroattracteur comme une sulfone en position β , associée au groupe trifluorométhyle, entraîne une stabilisation accrue de l'hydrate (voir § 1.1).

La déprotonation par le *tert*-butylate de potassium restait incomplète et le produit de départ n'était pas totalement consommé (Tableau V.2, entrées 2 – 4). L'hydrure de sodium en dispersion dans l'huile (60%) dans le tétrahydrofurane a finalement permis de réaliser cette transformation de manière efficace (Tableau V.2, entrée 5).

Après avoir optimisé la première étape, nous nous sommes penchés sur l'étape de protection de l'énol. Malgré un brut réactionnel relativement propre en RMN ^1H , les rendements après purification demeuraient néanmoins faibles.

⁵⁶ D. Bolton, A. Johns, M. Thompson, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2683.

⁵⁷ P. J. Wagner, M. J. Lindstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3062.

⁵⁸ (a) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1345. (b) H. O. House, J. K. Larson, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 61. (c) J. S. Grossert, P. K. Dubey, G. H. Gill, T. S. Cameron, P. A. Gardner, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 798. (d) A. R. Maguire, D. G. Lowney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 235.

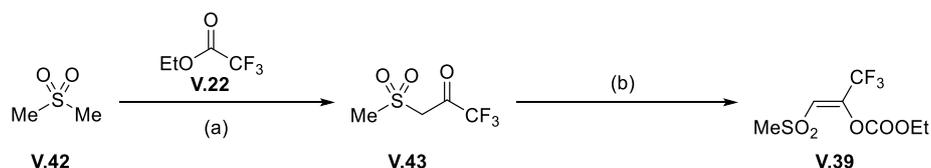
Des essais ont alors été effectués pour introduire un acétate à la place du carbonate. Cependant, ni l'anhydride acétique ni le chlorure d'acyle n'ont conduit au produit désiré (Tableau V.2, entrées 3 – 4).

Après une étude plus approfondie, nous avons constaté que le rendement approximatif calculé par RMN ^1H sur le brut réactionnel était bien plus élevé que celui du produit isolé. En réalité, la purification sur gel de silice semblait dégrader le produit.

L'oléfine **V.39** étant solide à température ambiante (point de fusion 33.7 – 34.9 °C), seule une filtration rapide sur silice, préalablement désactivée par l'acétone, a été réalisée.^{53b} Une recristallisation dans un mélange Et_2O /Pentane à -20 °C a enfin permis d'obtenir le produit **V.39** avec un rendement de 73% sur deux étapes.

Ces conditions ont finalement permis de préparer un peu plus de 10 g de produit en un seul lot (Tableau V.2, entrée 5).

Tableau V.2 – Résumé de l'optimisation de la synthèse de l'oléfine **V.39**



Entrée	Conditions (a)	V.22	Conditions (b)	Rendement ⁱ
1	<i>n</i> BuLi (1,1 éq.), THF, -78 °C	1,1 éq.	ClCOOEt (4 éq.), NEt_3 (4 éq.), THF, 0 °C	10%
2	<i>t</i> BuOK (2 éq.), Et_2O , 25 °C	5 éq.	ClCOOEt (4 éq.), NEt_3 4eq., THF, 0 °C	10%
3	<i>t</i> BuOK (2 éq.), Et_2O , 25 °C	5 éq.	Ac_2O , 50 °C	–
4	<i>t</i> BuOK (2 éq.), Et_2O , 25 °C	5 éq.	AcCl, NEt_3 (10 éq.), CH_2Cl_2 , $0 - 25$ °C	–
5	NaH (1.5 éq.), THF, $55 - 60$ °C	5 éq.	ClCOOEt (4 éq.) NEt_3 (4 éq.), THF, 0 °C	73% ⁱⁱ

i) Rendements calculés sur deux étapes. *ii)* Sur 53 mmol.

Un seul isomère a pu être observé dans ces conditions et sa configuration *Z* a été déterminée par une étude RMN (voir § 5.3 pour la détermination). Cependant, si la température de la deuxième étape dépasse 5 °C, le deuxième isomère devient détectable en RMN ^1H .

Les problèmes de synthèse de l'oléfine ayant été résolus, l'étude de la réaction de vinylation a pu être engagée.

5 Un nouvel accès aux trifluorométhylcétones

Notre étude s'est appuyée sur les résultats du Dr Gilles Ouvry et du Dr Frédérique Bertrand pour déterminer les conditions réactionnelles.

5.1 Conditions de réaction

Typiquement pour les réactions de vinylation, le peroxyde de di-*tert*-butyle (DTBP) est utilisé comme initiateur dans le chlorobenzène au reflux (point d'ébullition 132 °C). En effet, à cette température, l'initiateur a un temps de demi-vie d'environ 6 h.⁵⁹

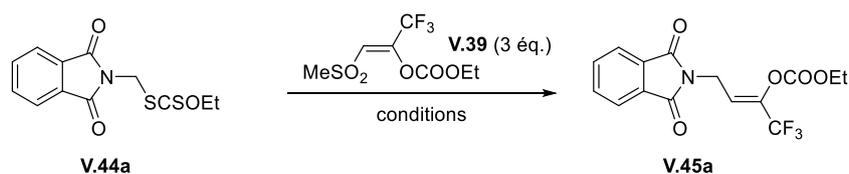
La conversion s'est avérée cependant incomplète avec une faible concentration dans le cas du xanthate modèle **V.44a** (0,1 M ; Tableau V.3, entrée 1).⁵⁵ Une concentration plus élevée a permis d'obtenir le produit **V.45a** avec un rendement de 71% (Tableau V.3, entrée 2). Cependant, à cette température, l'oléfine **V.39** semble volatile. Elle est donc utilisée en excès (3 équivalents). De plus, pour limiter son évaporation, la température de l'eau circulant dans le réfrigérant a été refroidie à l'aide de glace. Dans certains cas, en particulier quand la réaction est un peu lente, il a néanmoins été nécessaire d'ajouter à nouveau trois équivalents de ce réactif au cours de la réaction.

Nous avons donc tenté de réaliser la réaction à plus basse température pour limiter cette perte. Dans l'acétate d'éthyle au reflux (point d'ébullition 77 °C), en présence de peroxyde de dilauroyle (qui a un temps de demi-vie d'environ 1 h à cette température), le temps de réaction a été multiplié par un facteur 7,5 et une quantité stœchiométrique d'initiateur est requise.

Ainsi, à plus basse température, la propagation de la chaîne radicalaire semble moins efficace. Ceci peut être dû à la difficulté d'effectuer l' α -fragmentation du radical sulfonyle en radical méthyle et dioxyde de soufre. En effet, cette réaction produit un radical méthyle non stabilisé et nécessite donc une énergie importante pour se faire. Le rendement est amélioré (Tableau V.3, entrée 3), mais la quantité importante de peroxyde de lauroyle nécessaire entraîne des difficultés de purification.

⁵⁹ C. Walling, E. S. Huyser, In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., New-York, 1963, 13, 91.

Tableau V.3 – Rapide étude des conditions réactionnelles



Entrée	Solvant	Concentration	Initiateur	Temps	Rendement
1	PhCl	0,1 M	DTBP	<i>Conversion incomplète</i>	
2	PhCl	0,5 M	DTBP (30 mol%)	4 h	71%
3	AcOEt	0,5 M	DLP (120 mol%)	30 h	85%

Pour des raisons pratiques et d'efficacité, le chlorobenzène, associé au peroxyde de di-*tert*-butyle a donc été choisi comme solvant. Cependant, il est à noter que pour des substrats fragiles, la réaction peut également s'effectuer à plus basse température, au reflux de l'acétate d'éthyle en présence de peroxyde de lauroyle, avec un rendement similaire mais qui dépend des temps de réaction et de la propagation de la chaîne radicalaire.

5.2 Des applications variées

Contrairement aux réactions d'allylation, l'addition du radical dans les réactions de vinylation doit se faire sur une position relativement encombrée, ce qui a tendance à ralentir la réaction. Néanmoins, la sulfone abaisse l'énergie de la LUMO de la double liaison et accélère alors l'attaque d'un radical nucléophile. Ce phénomène permet d'accélérer l'addition et de retrouver donc des réactions efficaces.

Cet effet sera encore plus important avec l'oléfine **V.39** à cause de la présence du groupe fluoré. Nous avons donc supposé que seuls des radicaux relativement riches permettraient de réaliser la réaction.

5.2.1 Un premier aperçu

Par cette voie, l'imide **V.45a** a donc pu être synthétisée, de même que les diamines 1,4 et 1,2 protégées **V.45b-c**. Le xanthate d'oxazolidinone **V.44d** s'est avéré être particulièrement efficace dans cette réaction. En effet le radical engendré à partir du

dithiocarbonate **V.44d** est plus nucléophile que ceux issus des imides **V.44a–c**⁶⁰ et réagit donc plus facilement avec l'oléfine pauvre.

Le xanthate de *p*-méthoxybenzyle **V.44e**, connu pour être peu réactif vis-à-vis des oléfines substituée par des groupements alkyles comme la plupart des radicaux benzyliques, donne dans notre cas le produit **V.45e** avec un bon rendement, l'oléfine **V.39** étant ici suffisamment pauvre en électrons. De même, la pyridine **V.45f** a pu être synthétisée.

Enfin, l'exemple préliminaire **V.40** réalisé par le Dr Gilles Ouvry a pu être répété avec un excellent rendement (Schéma V.22).

Comme nous l'avons supposé, les radicaux trop électrophiles, quant à eux, ne réagissent pas. Dans le cas du xanthate α -acylé **V.44g** et du composé trifluorométhylé **V.44h**, seuls les substrats sont en effet récupérés.

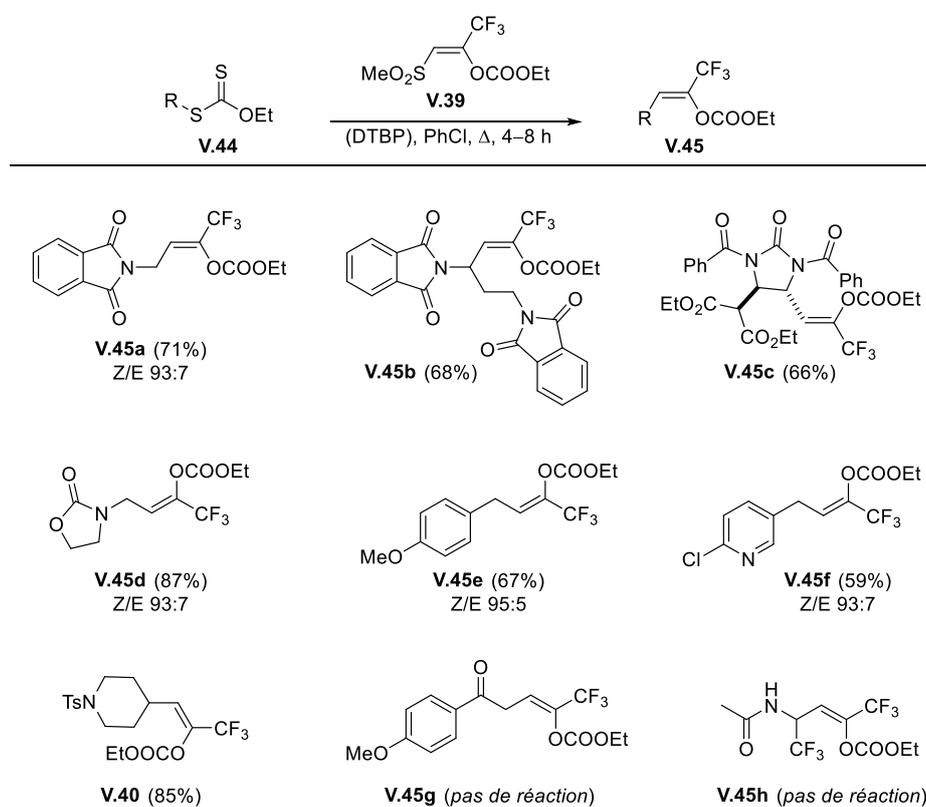


Schéma V.22 – Synthèse de carbonates d'énols trifluorométhylés **V.45** par vinylation radicalaire

5.2.2 Les xanthates α -acétoxylés

Une famille de substrats particulièrement intéressante correspond aux xanthates **V.46** substitués en position α par un groupement acétoxyle (Figure V.6). En effet, le radical

⁶⁰ S. Fujii, T. Konishi, Y. Matsumoto, Y. Yamaoka, K. Takasu, K.-i. Yamada, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8128.

engendré est un radical enrichi en électron par conjugaison avec le doublet non liant de l'oxygène, donc à caractère nucléophile. Nous avons donc supposé que la réaction avec la vinylsulfone **V.39** devait être tout particulièrement favorisée.

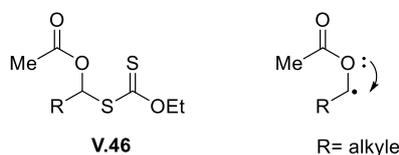


Figure V.6 – Xanthate substitué par un groupement acétate **V.46** et radical correspondant

Il existe plusieurs voies d'accès à ces composés. Une synthèse évidente repose sur l'addition radicalaire d'un xanthate sur l'acétate de vinyle. Malgré la propension de cette oléfine à polymériser dans les réactions radicalaires, un suivi attentif de la réaction et un ajout lent d'initiateur permet de s'arrêter à la monoaddition.

Les dérivés **V.46a–g** ont donc été obtenus par cette méthode à partir des xanthates de départ correspondant avec des rendements de 45 à 93% (Schéma V.23).

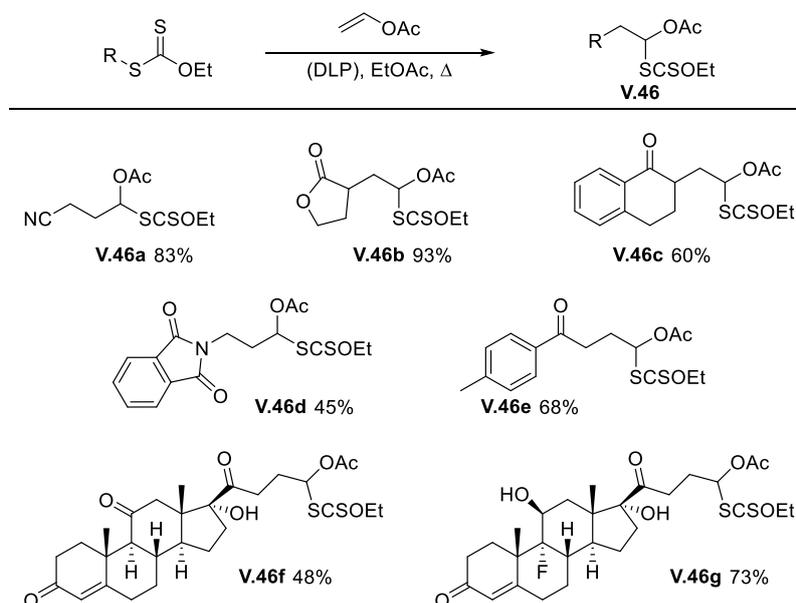


Schéma V.23 – Synthèse de xanthate α -acétoylés **V.46** par addition radicalaire sur l'acétate de vinyle

Une seconde méthode, développée indépendamment au laboratoire⁶¹ et par le groupe de Kim,⁶² a également été appliquée. Elle repose sur la substitution nucléophile par le sel de

⁶¹ (a) S. K. Bagal, L. Tournier, S. Z. Zard, *Synlett* **2006**, 1485. (b) L. Tournier. Thèse, Ecole Polytechnique, **2005**.

xanthate du dérivé chloré **V.47** correspondant (Schéma V.24). L'originalité réside ici dans la synthèse du composé halogéné, obtenu à partir de l'aldéhyde **V.48**.

Cette réaction a été décrite par Neuenschwander dans une série de publications et permet de former un dérivé acétoxychloré **V.47** à partir de l'aldéhyde **V.48** et de chlorure d'acétyl en présence de chlorure de zinc.⁶³

Le chlorure d'acétyl, activé par le chlorure de zinc, subit une attaque nucléophile de l'aldéhyde **V.48**. Une migration de chlorure permet ensuite d'obtenir le produit désiré **V.47**.

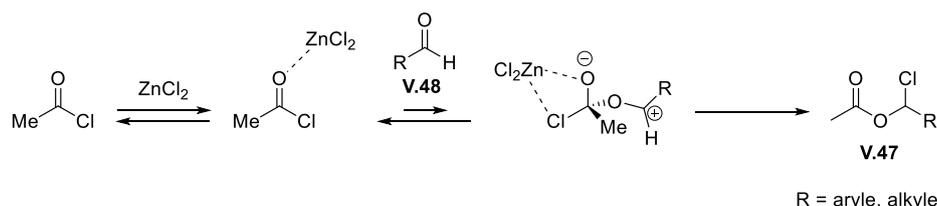


Schéma V.24 – Mécanisme supposé de la réaction de chloroacétylation

Lors de la synthèse des xanthates, le dérivé chloré **V.47** n'est pas isolé car il est relativement labile. Le brut réactionnel est donc immédiatement introduit dans les conditions de la substitution nucléophile.

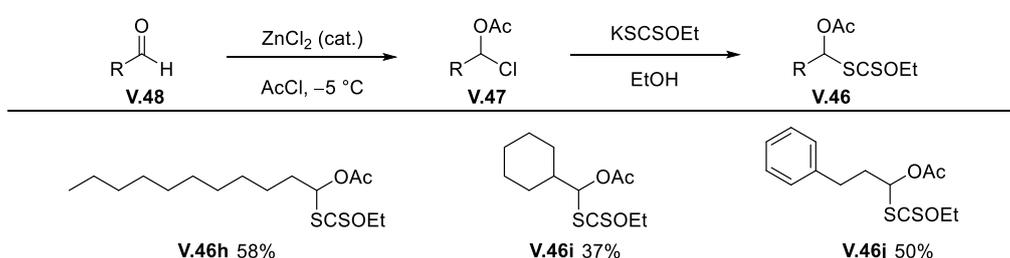


Schéma V.25 – Synthèse de xanthate α -acétoxylés **V.46** à partir de l'aldéhyde correspondant

Cette stratégie nous a permis d'obtenir des xanthates α -acétoxylés **V.46h–j** qui n'auraient pas pu être obtenus par la première méthode. Ils sont accessibles en deux étapes avec des rendements modestes qui n'ont pas été optimisés (Schéma V.25).

A contrario, les xanthates **V.46k** et **V.46l** dérivés des aldéhydes **V.48k** et **V.48l** n'ont pas pu être observés. Ceci est probablement dû à une trop grande instabilité des chlorures

⁶² J. Y. Lee, S. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27, 189.

⁶³ (a) M. Neuenschwander, P. Bigler, K. Christen, R. Iseli, R. Kyburz, H. Mühle, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 2047. (b) P. Bigler, S. Schönholzer, M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 2059. (c) P. Bigler, M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 2381. (d) P. Bigler, M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 2165. (e) P. Bigler, H. Mühle, M. Neuenschwander, *Synthesis* **1978**, 1978, 593. (f) Pour une revue sur le sujet, voir : M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* **2015**, 98, 899.

intermédiaires **V.47k** et **V.47l**, le seul produit pouvant être identifié après ces deux étapes étant l'aldéhyde de départ, quelque soit le solvant utilisé pour la substitution (EtOH, CF₃CH₂OH, acétone, ...).

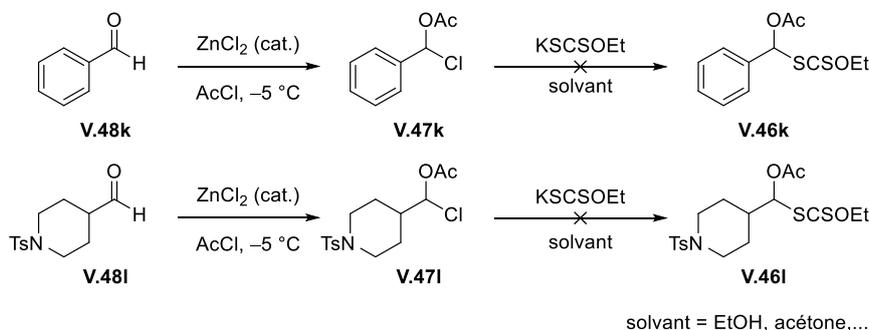


Schéma V.26 – Essais de synthèse des xanthates α -acétoxylés **V.46k** et **V.46l**

Comme nous l'avions anticipé, les xanthates α -acétoxylés réagissent efficacement avec la vinylsulfone **V.39** (Schéma V.27). Dans la plupart des cas, la réaction s'est même avérée plus rapide que pour les différents xanthates **V.44** précédemment décrits (Schéma V.22).

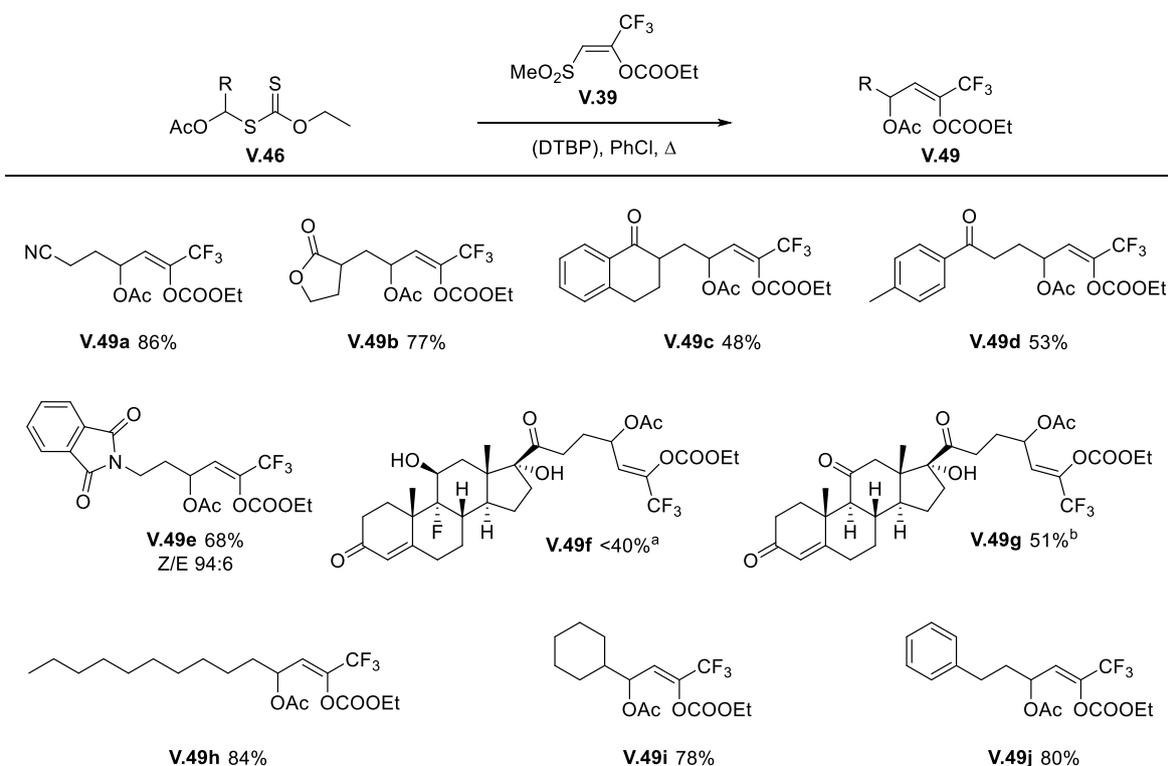


Schéma V.27 – Synthèse de carbonates d'énols trifluorométhylés à partir de xanthates α -acétoxylés par vinylation

a) Inséparable des produits de dégradation. b) Réaction effectuée dans l'acétate d'éthyle en présence de peroxyde de lauroyle.

Ces exemples démontrent à nouveau la grande tolérance de la vinylation radicalaire vis-à-vis des groupes fonctionnels polaires. Les nitriles (composé **V.49a**), les lactones (produit **V.49b**), les cétones (produits **V.49c–d**) ou les imides (composé **V.49e**) sont par exemple tolérés.

Des stéroïdes peuvent également participer à la réaction. Cependant, nous avons pu constater une dégradation au reflux du chlorobenzène pour ces composés et ils n'ont pas pu être isolés des produits secondaires, d'où le rendement faible et imprécis pour le stéroïde **V.49f**. La réaction a donc été effectuée avec le dérivé **V.49g** à plus basse température, au reflux de l'acétate d'éthyle en présence de peroxyde de lauroyle comme initiateur. Cette stratégie a permis d'obtenir le produit avec un rendement moyen de 51%. Ceci peut être expliqué par la présence d'un alcool libre sur la molécule qui peut interagir soit avec l'oléfine **V.39** soit de manière intramoléculaire après vinylation et entraîner la formation de nombreux produits secondaires à trop haute température.

Enfin, les dérivés alkyles **V.49h–j** donnent d'excellents résultats, démontrant que la réaction peut également être appliquée à des composés simples.

5.2.3 D'autres substrats : les composés iodés

Outre les dérivés de dithiocarbonate, il a été montré que la réaction de vinylation peut être appliquée aux dérivés iodés **V.50**.⁵⁴ Cette propriété peut être particulièrement avantageuse si le xanthate est plus difficile à obtenir que le composé iodé comme c'est le cas pour le précurseur de la lactone **V.51**.

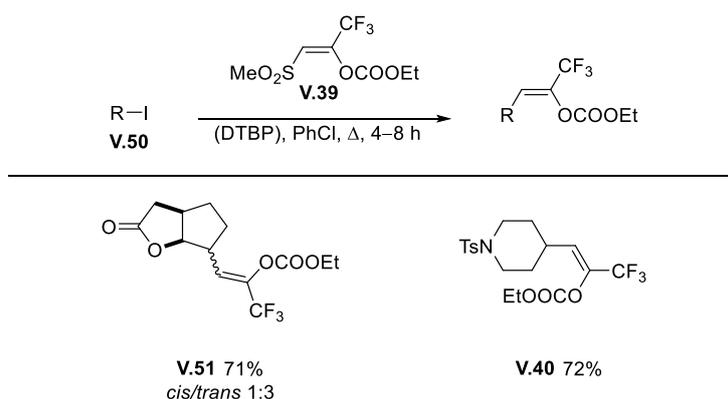


Schéma V.28 – Réaction de vinylation avec des dérivés iodés

Cependant, la réaction est plus lente qu'avec les dithiocarbonates et le mélange réactionnel prend une couleur très sombre, presque noire, au cours de la réaction, ceci étant un

marqueur d'une certaine dégradation au cours de la réaction. Cette dernière pourrait expliquer le rendement plus faible obtenu pour le composé **V.40** (72%) par comparaison avec la réaction du dithiocarbonate (85%).

5.3 Une stéréochimie bien contrôlée

Il est à noter que dans tous les cas considérés ci-avant, les produits sont obtenus sous forme d'un stéréoisomère majoritaire (r.d. \geq 97:3). Une étude RMN approfondie a permis de déterminer qu'il s'agit de l'isomère *Z*.

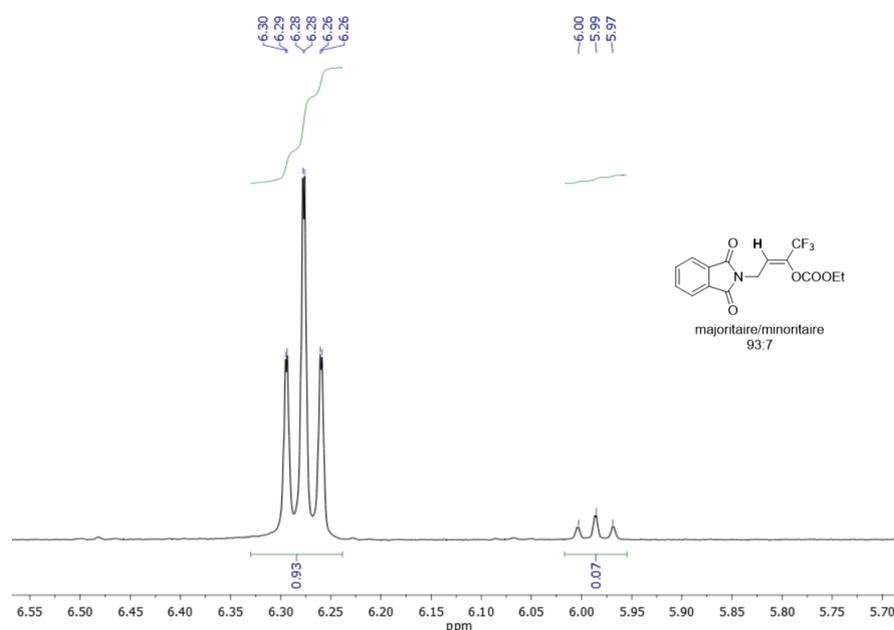


Figure V.7 – Déplacements chimiques du proton vinylique des deux isomères du produit **V.45a** – RMN ^1H

Tout d'abord, nous avons pu constater que le déplacement chimique en RMN ^1H du proton vinylique variait sensiblement entre les deux isomères, quand les deux étaient détectables. Dans le cas du produit **V.45a**, celui de l'isomère majoritaire est en effet de 6,28 ppm, tandis que celui de l'isomère minoritaire est de 5,99 ppm (Figure V.7).

Par analogie avec les composés **V.52** et **V.53** qui comportent également un atome d'oxygène et un groupement trifluorométhyle en position β par rapport à l'hydrogène

vinylique, et dont les déplacements chimiques sont respectivement 6.50 ppm et 5.70 ppm,⁶⁴ nous pouvions donc supposer que le produit majoritaire était de stéréochimie *Z* (Figure V.8).

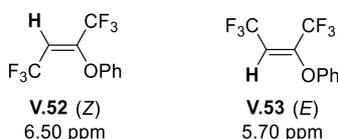


Figure V.8 – Exemples de déplacements chimiques de deux oléfines trifluorométhylées de géométrie (*Z*) et (*E*)

Des études RMN plus poussées ont été rapportées sur les oléfines trifluorométhylées. Il a été montré que le couplage spin-spin $^3J_{\text{C-H}}$ entre le proton vinylique et le carbone portant les atomes de fluor varie considérablement entre les configurations *trans* et *cis*.⁶⁵ Cette différence avait déjà été démontrée pour les composés non fluorés.⁶⁶ De même, le couplage spin-spin $^3J_{\text{C-F}}$ entre les atomes de fluor et le carbone de l'oléfine en position β varie (Tableau V.4).⁶⁷

Tableau V.4 – Différences de couplage spin-spin pour les composés *cis* et *trans*

$^3J_{\text{C-H}}$		$^3J_{\text{C-F}}$	
<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>
$1,8 \leq ^3J_{\text{C-H}} \leq 8,0 \text{ Hz}$	$11 \leq ^3J_{\text{C-H}} \leq 15 \text{ Hz}$	$2,8 \leq ^3J_{\text{C-F}} \leq 7,1 \text{ Hz}$	$1,5 \leq ^3J_{\text{C-F}} \leq 3,3 \text{ Hz}$

Deux spectres RMN ^{13}C ont donc été réalisés, le premier non découplé permettant d'observer $^3J_{\text{C-H}}$, le second découplé des protons pour mesurer le couplage $^3J_{\text{C-F}}$.

Le couplage $^3J_{\text{C-F}}$ mesuré est de 3,4 Hz pour le composé **V.45a**. Bien que plaidant pour une configuration *cis* d'après les valeurs données dans le tableau précédent, ce couplage ne permet pas de totalement écarter la configuration *E*, la différence étant trop ténue.

⁶⁴ R. D. Chambers, A. J. Roche, *J. Fluorine Chem.* **1996**, 79, 139.

⁶⁵ M. Guillaume, C. Maliverney, J. P. Declercq, B. Tinant, *Magn. Reson. Chem.* **1996**, 34, 960.

⁶⁶ U. Vogeli, W. von Philipsborn, *Org. Magn. Reson.* **1975**, 7, 617.

⁶⁷ J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, D. Mesureur, M. Ourévitich, *Magn. Reson. Chem.* **1991**, 29, 675.

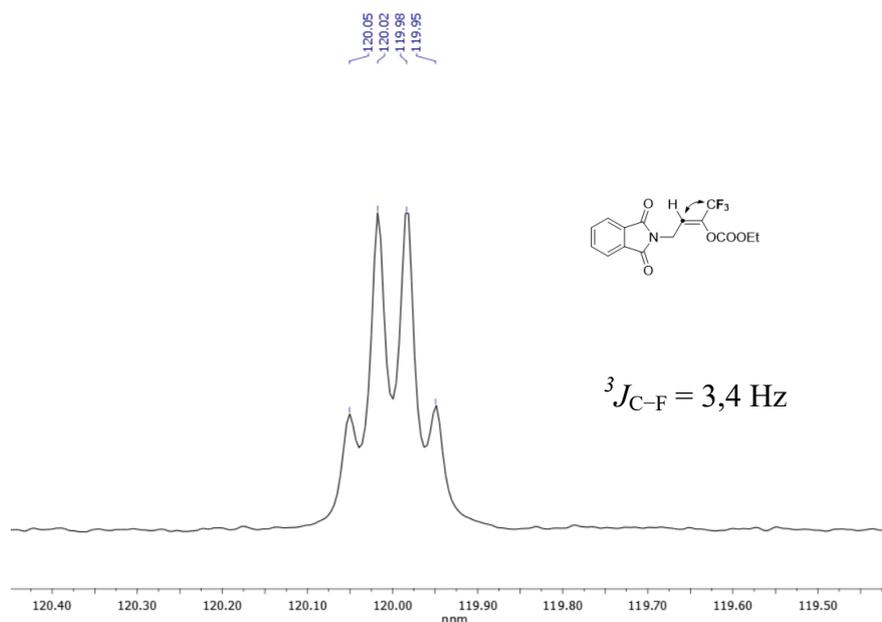


Figure V.9 – Mesure du couplage $^{3}J_{C-F}$ pour le composé V.45a – RMN ^{13}C découplée du proton

Finalement, la mesure en RMN ^{13}C du couplage $^{3}J_{C-H}$ a permis de conclure. En effet, la valeur de 3,98 Hz permet d'affirmer que le proton est bien en position *cis* par rapport au groupement trifluorométhylé. Pour cette expérience nécessitant une concentration importante en produit dans le tube RMN, nous avons utilisé la vinylsulfone V.39 qui était disponible en quantité suffisante (Figure V.10).

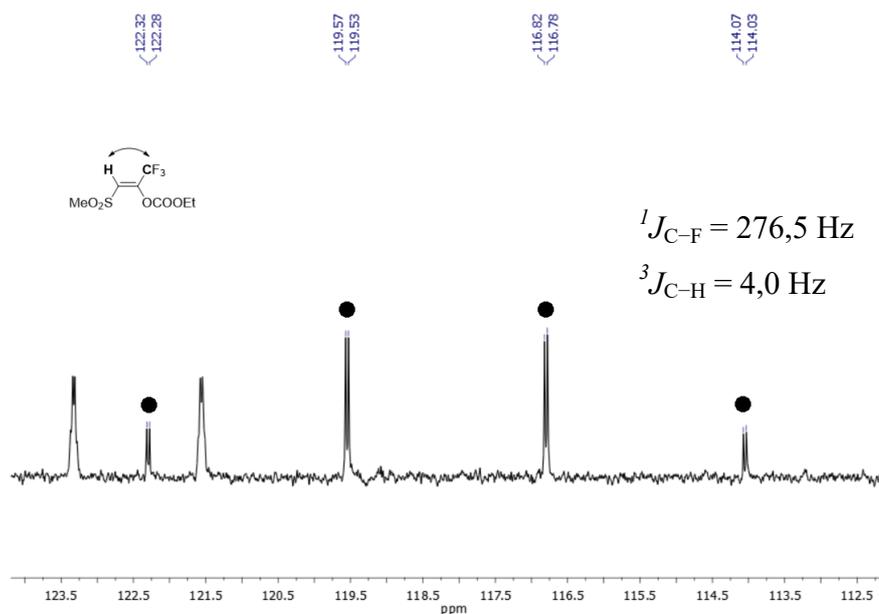


Figure V.10 – Mesure du couplage $^{3}J_{C-H}$ pour l'oléfine V.39 – RMN ^{13}C non découplée – Les points noirs correspondent au signal du carbone trifluoré.

6 Vers les cétones

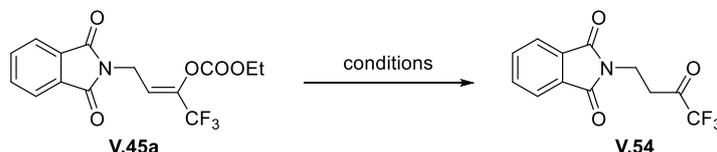
Après avoir développé la méthode de synthèse des carbonates d'énols, nous nous sommes intéressés à leur déprotection pour obtenir les cétones trifluorométhylées. Afin d'éviter toute formation d'hydrate, l'étape de déprotection devait limiter au maximum le recours à la chromatographie sur gel de silice.

6.1 Conditions acides ou basiques pour la déprotection

Pour réaliser cette déprotection, nous nous sommes tout d'abord tournés vers les conditions traditionnellement employées pour les carbonates d'énols.

Des conditions acides ont donc été envisagées.⁶⁸ Cependant, les composés se sont trouvés être particulièrement résistants aux différents acides employés (Tableau V.5). Le substrat a même pu être récupéré intact après traitement à l'acide sulfurique en présence d'eau.

Tableau V.5 – Tests de déprotection du carbonate d'énol **V.45a** en cétone **V.54** en conditions acides



Entrée	Acide	Solvant	Température	Résultat
1	TFA	CH ₂ Cl ₂	0 – 25 °C	pas de réaction
2	Acide formique	CH ₂ Cl ₂	0 – 25 °C	pas de réaction
3	H ₂ SO ₄ aqueux	–	25 °C	pas de réaction

Une déprotection en milieu basique a donc été envisagée.⁶⁸ Dans ce cas, l'amine **V.45a** protégée par un groupement phtalimide n'apparaissait plus comme un substrat de choix pour effectuer les tests, l'imide pouvant être dégradée dans ces conditions. Le dérivé **V.40** a donc été employé pour faire les tests. Cependant, les conditions basiques n'ont pas non plus conduit à la déprotection de la cétone (Tableau V.5).

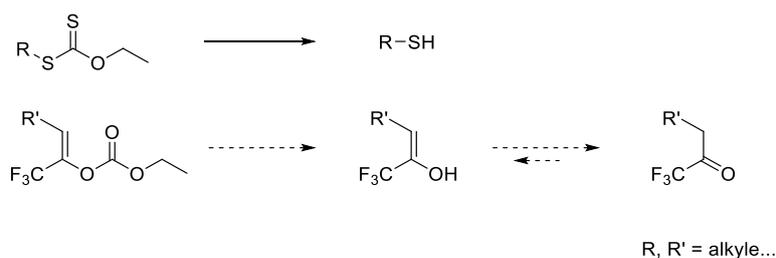
⁶⁸ K. Teranishi, H. Nakao, A. Komoda, M. Hisamatsu, T. Yamada, *Synthesis* **1995**, 1995, 176.

Tableau V.6 – Essais de déprotection de la cétone trifluorométhylée **V.55** en conditions basiques

Entrée	Réactifs	Solvant	Température	Résultat
1	K ₂ CO ₃	MeOH/H ₂ O	25 °C	Pas de réaction
2	NaOH	MeCN	25 °C	Dégradation

6.2 Une analogie à notre secours

Pour tenter de résoudre ce problème, nous nous sommes penchés sur l'analogie avec les xanthates. En effet, ceux-ci peuvent être transformés en thiols par voie ionique (Schéma V.29).

**Schéma V.29** – Analogie avec la formation des thiols à partir des xanthates

Un travail effectué récemment sur la synthèse des thiophènes a tout particulièrement attiré notre attention.⁶⁹

Après addition radicalaire d' α -cétoxanthates sur le pivalate de vinyle, il est intéressant de constater que le carbone de l'adduit **V.56** portant les groupes xanthate et pivalate a le même degré d'oxydation qu'un aldéhyde. Si le thiol est déprotégé, la cyclisation doit se faire instantanément. Pour ce faire, le xanthate a été traité par de l'iodure de potassium dans l'acide acétique au micro-onde.

Le mécanisme supposé est représenté ci-dessous (Schéma V.30). L'attaque nucléophile de l'iodure permet de récupérer l'intermédiaire **V.57** qui perd spontanément une molécule d'oxysulfure de carbone pour former le thiol **V.58**. Ce dernier peut ensuite évoluer vers le thiophène **V.59**.

⁶⁹ H. Jullien, B. Quiclet-Sire, T. Tétart, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 302.

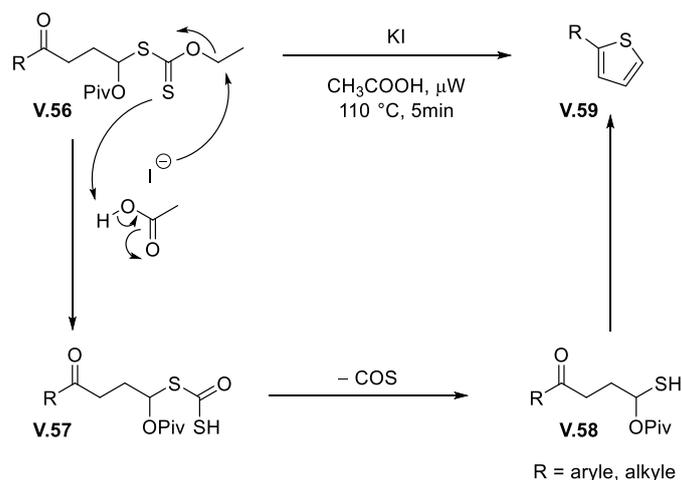


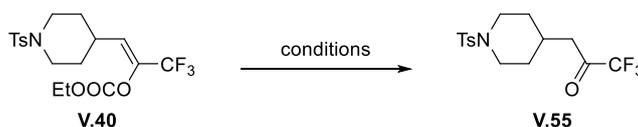
Schéma V.30 – Synthèse de thiophène grâce à la transformation du groupement xanthate après addition radicalaire sur le pivalate de vinyle

La réaction s'inspire de la réaction de décarboxylation de Krapcho.⁷⁰ Décrite dans les années 70, cette transformation permet de décarboxyler des esters dans des conditions neutres, en chauffant le substrat en présence d'un sel comme NaCl, LiCl, NaI ou LiI par exemple.

La réaction en présence d'iodure de potassium dans l'acide acétique n'a néanmoins pas permis d'observer la cétone trifluorométhylée **V.55** désirée et seul le substrat est récupéré (Tableau V.7, entrée 1).

Le produit **V.55** a finalement été détecté grâce aux conditions de Krapcho employant du chlorure de sodium dans le diméthylsulfoxyde aqueux,⁷¹ mais la contamination par des produits secondaires n'était pas négligeable. Une purification apparaissait donc comme nécessaire, ce qui n'était pas souhaitable (Tableau V.7, entrée 2).

Tableau V.7 – Déprotection de la cétone **V.55** par analogie avec la synthèse de thiols à partir de xanthates



Entrée	Réactifs	Solvant	Température	Résultat
1	KI	AcOH	110 °C (μW)	pas de réaction
2	NaCl/H ₂ O	DMSO-d ₆	120 °C	produit V.55 contaminé

⁷⁰ P. A. Krapcho, A. J. Lovey, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 957.

⁷¹ K. Vougiopoulou, C. Lemus, M. Halabalaki, C. Pergola, O. Werz, A. B. Smith, S. Michel, L. Skaltsounis, B. Deguin, *J. Nat. Prod.* **2014**, 77, 441.

De plus, cette technique requérant malheureusement un chauffage important, nous avons cherché une autre solution qui pourrait être applicable aux substrats plus fragiles.

6.3 L'aminolyse, une solution intéressante

Toujours par analogie avec la formation du thiol à partir du xanthate,⁷² l'action de l'éthylène diamine sur le carbonate a été examinée. La cétone trifluorométhylée **V.55** est finalement obtenue avec un rendement de 87%, sans qu'aucune purification ne soit nécessaire. Ce résultat a été confirmé par la synthèse de la cétone **V.60** dans les mêmes conditions (Schéma V.31).

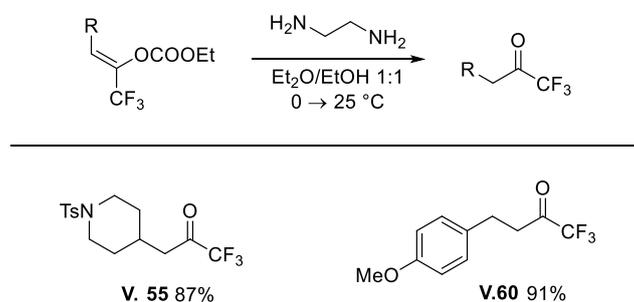


Schéma V.31 – Synthèse des cétones trifluorométhylées **V.55** et **V.60** par déprotection des carbonates d'énols

Bien qu'une déprotection des cétones ait été réalisée, celle-ci n'est pas entièrement satisfaisante. En effet, les composés comportant des dérivés phthalimides n'ont pas pu être déprotégés dans les conditions décrites ci-dessus, la dégradation des substrats étant essentiellement observée.

La stabilité étonnante du groupement carbonate n'avait pas été envisagée lors de la synthèse de l'oléfine. Il serait bien évidemment intéressant de voir si d'autres groupements protecteurs de l'énol peuvent être employés. Un dérivé silylé comme **V.61** (Figure V.11) pourrait être intéressant car sa déprotection à l'aide de fluorures est orthogonale à celle d'autres groupes protecteurs dont le phthalimide. En outre, cette vinylsulfone est plus riche en électron que la vinylsulfone **V.39**. Contrairement à cette dernière, elle pourrait donc potentiellement réagir avec les radicaux à caractère électrophile.

⁷² K. Mori, Y. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 4170.

Cette piste semble prometteuse, néanmoins la stabilité de ce type de composé vis-à-vis de la vinylation radicalaire n'a pas été étudiée pour l'instant.



Figure V.11 – Exemple de vinylsulfone pouvant faciliter l'étape de déprotection

7 Une voie pour les énones

Tout comme les cétones trifluorométhylées, les énones sont des intermédiaires de synthèse importants, il est donc intéressant d'avoir à sa disposition différentes méthodes pour les obtenir.

Les carbonates d'énols **V.49** dérivés des xanthates α -acétoxylés **V.46** possèdent un groupe partant en position β . L'idée était d'en tirer profit afin d'obtenir des cétones trifluorométhylées α,β -insaturées. Ainsi, nous avons imaginé une réaction en cascade qui pourrait avoir lieu dans des conditions similaires à la réaction de Krapcho décrite ci-avant. Le nucléophile attaque l'adduit **V.49** pour former l'intermédiaire **V.62**. Celui-ci perd une molécule de dioxyde de carbone et donne l'énolate **V.63**. Par élimination d'acétate, la trifluorométhylcétone insaturée **V.64** pourrait ainsi être obtenue.

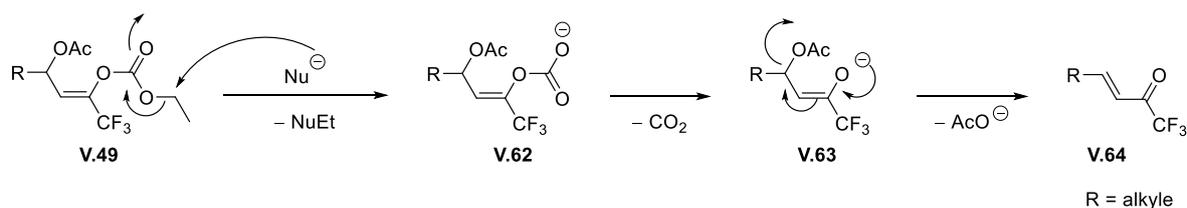


Schéma V.32 – Synthèse d'énones trifluorométhylées **V.64** lors de la déprotection de la cétone par une réaction en cascade

Contrairement aux dérivés précédents, les composés **V.49** se sont révélés relativement fragiles. En effet, la dégradation du substrat a pu être observée dans les conditions acides ou basiques précédemment décrites.

Une étude approfondie de la transformation a donc été réalisée. Nous ne détaillerons ici que les résultats les plus pertinents.

Les premiers essais dans les conditions de Krapcho se sont avérés encourageants car le produit **V.64a** a pu être identifié dans le brut réactionnel (Tableau V.8, entrée 1). Cependant, nous avons pu constater que, comme nous l'avions prédit, l'énone **V.64a** se dégrade sur gel de silice.⁷³ Une synthèse donnant le produit pur sans purification était donc nécessaire. Nous avons tout d'abord cherché à accélérer cette réaction en la réalisant dans un réacteur micro-onde. Cependant, seule une dégradation a pu être observée (Tableau V.8, entrée 2).

Les conditions décrites pour la synthèse de thiophènes à partir des xanthates (§ 6.2) ont également été employées.⁶⁹ Une élévation de la température de 110 °C à 150 °C s'est cependant avérée nécessaire pour observer le produit (Tableau V.8, entrées 3–4).

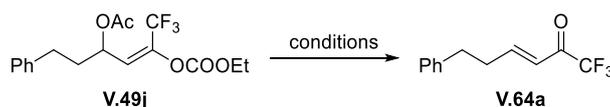
L'iodure de potassium a finalement été remplacé par le sel de lithium. En effet, le lithium étant plus oxophile, nous avons supposé que son emploi permettrait de faciliter la réaction. En effet, d'après le mécanisme, l'acide de Lewis peut se complexer au carbonyle et ainsi polariser cette liaison, favorisant l'attaque nucléophile sur le groupement éthyle.

Plusieurs acides ont été testés comme solvants pour la réaction mais aucune amélioration n'a été constatée (Tableau V.8, entrées 5–7). Les bruts réactionnels étant sensiblement les mêmes, une seule purification a été réalisée. Comme nous l'attendions, le produit **V.64a** s'est partiellement dégradé sur le gel de silice et seul un rendement de 35% a été obtenu.

Finalement, une augmentation de la concentration a permis de supprimer les produits secondaires et d'obtenir l'énone **V.64a** pure après une rapide filtration sur silice, avec un rendement de 94% (Tableau V.8, entrée 8). Ce phénomène est certainement dû à la diminution de traces d'eau dans la réaction entraînée par la diminution de la quantité de solvant.

⁷³ Une trainée est observable en CCM à deux dimensions.

Tableau V.8 – Optimisation de la déprotection de l'énone trifluorométhylée



Entrée	Réactifs	Solvant	Température	Résultat
1	NaCl/H ₂ O	DMSO-d ₆	120 °C	produit contaminé
2	NaCl/H ₂ O	DMSO	120 °C (μ W)	dégradation
3	KI	AcOH	110 °C (μ W)	pas de réaction
4	KI	AcOH	150 °C (μ W)	23% ^a
5	LiI	AcOH (0,2 M)	150 °C (μ W)	produit contaminé
6	LiI	TFA (0,2 M)	150 °C (μ W)	dégradation
7	LiI	HCOOH (0,2 M)	150 °C (μ W)	35% ^a
8	LiI	AcOH (0,5 M)	150 °C (μ W)	94% ^b

a) Purification sur gel de silice nécessaire. b) Seule une rapide filtration sur silice est nécessaire

L'efficacité des conditions a ensuite pu être confirmée avec la synthèse de l'énone trifluorométhylée **V.64b** avec un rendement de 88% (Schéma V.33). L'énone **V.64** est obtenue dans les deux cas sous forme d'isomère *E* d'après la constante de couplage mesurée entre les deux protons vinyliques ($^3J = 15,8$ et $16,8$ Hz pour les deux composés).

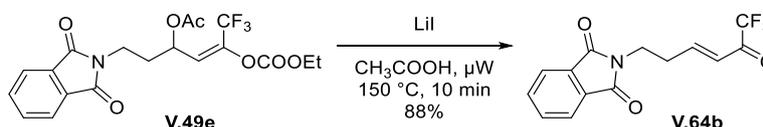


Schéma V.33 – Synthèse de l'énone trifluorométhylée **V.64b**

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à une nouvelle synthèse de cétones trifluorométhylées. Bien que le principe s'éloigne quelque peu d'une alkylation directe, cette transformation s'inscrit dans notre étude plus globale d'alkylation des cétones par voie radicalaire.

Grâce à une réaction de vinylation radicalaire reposant à la fois sur l' α et la β -scission des radicaux sulfonyles, nous avons pu introduire le synthon $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ sous forme protégée sur une large variété de produits (Schéma V.34).

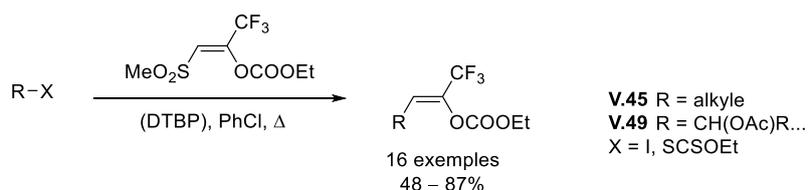


Schéma V.34 – Vinylation radicalaire pour la synthèse de carbonates d'énols trifluorométhylés

Tandis que la réaction de vinylation s'est avérée efficace, certaines difficultés ont toutefois été rencontrées lors de la déprotection, en partie à cause de l'étonnante robustesse du carbonate d'énol. Finalement des conditions ont été trouvées pour récupérer la cétone et ont même permis de synthétiser des énones trifluorométhylées par une réaction en cascade (Schéma V.35).

Il pourrait néanmoins être intéressant de voir si d'autres composés comme des éthers d'énols silylés peuvent être introduits dans la réaction de vinylation pour faciliter ensuite l'étape de déprotection.

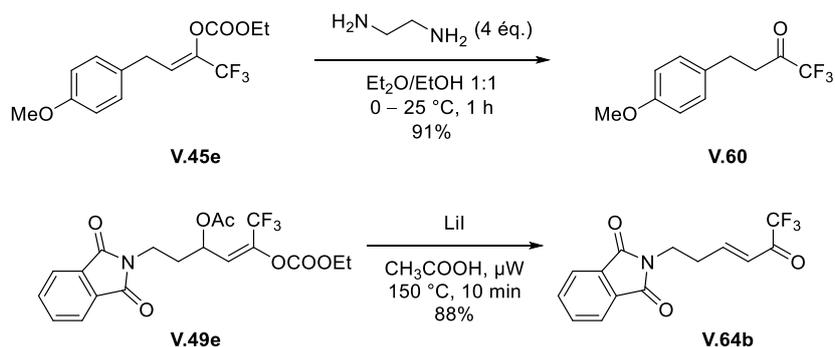


Schéma V.35 – Exemples de déprotection réalisés

De même, d'autres transformations directes des carbonates d'énols **V.49** pourraient être envisagées comme par exemple la synthèse directe d'hétérocycles sans avoir besoin de passer par la cétone intermédiaire.

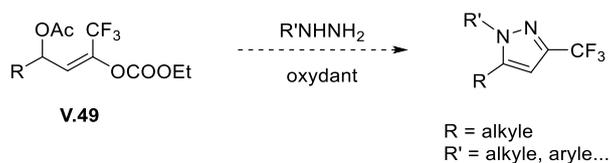


Schéma V.36 – Exemple de transformation envisageable pour la synthèse d'hétérocycles

Troisième Partie

Développement de Nouvelles Applications

des Adduits Radicalaires

Chapitre VI
Des Réactions en Cascade pour la
Synthèse d'Oléfines

Au cours de ce manuscrit, nous avons pu appréhender la puissance de la réaction radicalaire des xanthates pour créer des liaisons C–C en présence de nombreux groupes fonctionnels. Cet outil permet donc d'accéder à des structures variées dont la synthèse serait bien difficile par les voies plus classiques.

Dans cette optique, nous nous sommes intéressés au développement de nouvelles applications synthétiques des adduits obtenus, en particulier dans des réactions en cascade, ioniques ou radicalaires, conduisant à la synthèse d'alcènes ou de diènes.

En effet, les oléfines représentent une classe importante parmi les groupes fonctionnels. Elles sont à la fois des intermédiaires de synthèse polyvalents par exemple pour la formation de groupements carbonyles,¹ d'alcools² ou d'époxydes³, mais elles sont aussi largement présentes dans les produits naturels.⁴

L'intérêt des réactions en cascade est indéniable. En effet, elles permettent de réaliser en une seule étape plusieurs transformations sur une molécule et de s'affranchir ainsi de l'isolement des intermédiaires, réduisant le temps, l'énergie et les quantités de solvant nécessaires.⁵

De nombreuses synthèses totales ont ainsi été élaborées sur ce principe,⁶ comme celle de l'hirsutène décrite au premier chapitre de ce manuscrit (Chapitre I, § 3.4)⁷ ou bien celle de la tropinone (VI.1) par Robinson en 1917 (Schéma VI.1).⁸ Cette dernière est d'ailleurs souvent considérée comme le premier exemple d'une réaction en cascade pour l'obtention d'un produit naturel.

¹ Comme dans le cas du procédé Wacker. Pour une rétrospective récente sur sa découverte, voir : R. Jira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9034.

² Par exemple via la réaction de Sharpless : S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263.

³ Comme dans le cas de l'époxydation de Jacobsen-Katsuki : (a) K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309. (b) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801. (c) R. Irie, K. Noda, Y. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1055.

⁴ Pour des exemples de composés naturels contenant des oléfines, voir : (a) B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.* **1963**, *238*, 3229. (b) V. N. Odinokov, *Chem. Nat. Compd.* **2000**, *36*, 11. (c) M. S. Karatholuvhu, A. Sinclair, A. F. Newton, M.-L. Alcaraz, R. A. Stockman, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12656. (d) C.-D. Pham, R. Hartmann, P. Böhler, B. Stork, S. Wesselborg, W. Lin, D. Lai, P. Proksch, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 266.

⁵ Pour des revues sur le sujet, voir : (a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131. (b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. (c) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2006**.

⁶ K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134.

⁷ D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448.

⁸ R. Robinson, *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, *111*, 762.

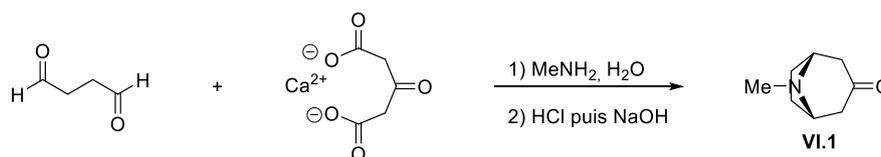


Schéma VI.1 – Synthèse de la tropinone (VI.1) par Robinson

Lors de l'addition radicalaire d'un xanthate sur une oléfine, deux liaisons sont créées, une liaison C–C et une liaison C–S. Jusqu'à ce point, dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés essentiellement à la formation de la liaison C–C, la liaison C–S étant la plupart du temps réduite en conditions radicalaires.

Néanmoins, il est possible de profiter de cette nouvelle liaison pour accéder à la riche chimie du soufre. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons donc à cette deuxième liaison et aux transformations du groupement dithiocarbonate. En particulier, des réarrangements de thia-Brook et de thia-Wittig seront étudiés dans le cadre du développement de nouvelles réactions d'allylation.

Le dernier paragraphe de ce chapitre concerne, quant à lui, une réaction en cascade radicalement différente des deux premières, mais qui utilise également la chimie du soufre accessible grâce aux réactions radicalaires des xanthates. Elle s'appuie notamment sur la réaction de Chugaev (Chapitre I, § 5.2)⁹ permettant d'accéder à des sulfolènes qui peuvent ensuite être transformés en diènes.

Ce chapitre regroupe des travaux essentiellement exploratoires dont les résultats n'ont pour le moment pas été optimisés.

1 Réarrangement de Brook radicalaire et allylation

Le premier réarrangement de Brook ionique a été décrit dans les années 50 et concernait la migration [1,2] d'un groupement silylé vers un atome d'oxygène.¹⁰ Cette réaction s'est avérée bien plus générale et désigne aujourd'hui les migrations [1,n] d'un groupement silylé.

⁹ (a) L. Tschugaeff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3332. (b) H. R. Nace, *Organic Reactions* **1962**, 12, 57.

¹⁰ (a) A. G. Brook, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1886. (b) A. G. Brook, C. M. Warner, M. E. McGriskin, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 981. Pour une revue, voir : (c) W. H. Moser, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2065.

Intensivement étudiée dans le cas de l'oxygène, son extension au soufre reste néanmoins relativement limitée.¹¹

1.1 Un réarrangement inattendu

Le laboratoire a récemment reporté la synthèse de trialkoxysilanes hautement fonctionnalisés grâce à l'addition radicalaire des xanthates sur le vinylsiloxane de tri-*tert*-butyle (VI.2) (Schéma VI.2).¹²

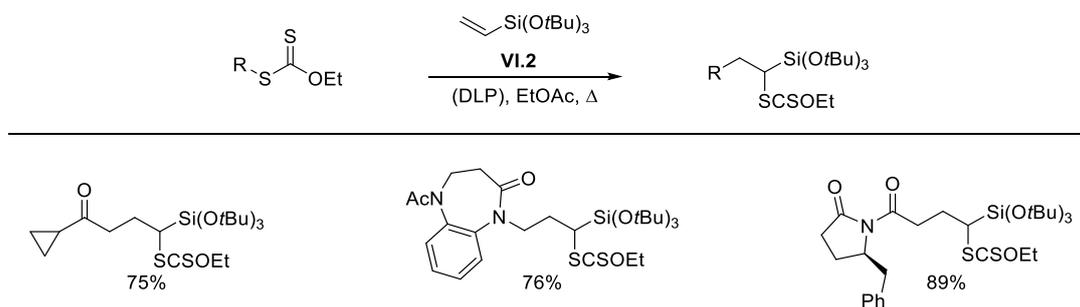


Schéma VI.2 – Synthèse de composés silylés par addition radicalaire de xanthates sur le vinylsiloxane (VI.2)

Ces composés sont tout particulièrement intéressants car ils présentent à la fois un groupement silylé mais également un xanthate qui peut être vu comme un thiol protégé. Il est connu que les trialkoxysilanes présentent un intérêt tout particulier dans le domaine des matériaux et des nanotechnologies¹³ mais les thiols possèdent également des propriétés intéressantes.¹⁴ Par exemple, ces composés pourraient être utilisés pour fonctionnaliser des surfaces ou des polymères via des réactions radicalaires dites de « thio-ène ».¹⁵

Le Dr. Quiclet-Sire a donc cherché à déprotéger ces thiols.¹⁶ Pour se faire, une réaction de Chugaev avait été envisagée.⁹ Cette réaction n'étant pas efficace avec les xanthates de

¹¹ Un seul autre exemple d'une telle migration a été décrit à ce jour mais il s'agit dans ce cas de la scission d'une liaison Si-Si et non Si-C: M. Ballestri, C. Chatgililoglu, G. Seconi, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *408*, C1.

¹² B. Quiclet-Sire, Y. Yanagisawa, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2324.

¹³ Pour une sélection de revues sur l'emploi de ces composés en science des matériaux, voir : (a) A. Ulman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1533. (b) A. P. Wight, M. E. Davis, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3589. (c) H. Zou, S. Wu, J. Shen, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3893. (d) D. B. Cordes, P. D. Lickiss, F. Rataboul, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2081. (e) J. J. Chruściel, E. Leśniak, *Prog. Polym. Sci.* **2015**, *41*, 67.

¹⁴ A. B. Descalzo, R. Martínez-Mañez, F. Sancenón, K. Hoffmann, K. Rurack, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5924.

¹⁵ (a) C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540. (b) A. K. Tucker-Schwartz, R. A. Farrell, R. L. Garrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11026. (c) E. L. Tyson, M. S. Ament, T. P. Yoon, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2046. (d) F. Dénès, M. Pichowicz, G. Povie, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587.

¹⁶ B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2014**, 5990.

O-éthyle, le xanthate de *O*-isopropyle **VI.3** a été synthétisé puis additionné sur l'oléfine **VI.2** avec un bon rendement (Schéma VI.3a).

L'adduit formé a ensuite été chauffé à 200 °C dans l'éther de diphenyle pour former le thiol **VI.4** avec un rendement d'environ 55%.¹⁷ Mais un autre produit **VI.5**, correspondant en réalité au produit d'un réarrangement de thia-Brook [1,2], a également été observé (Schéma VI.3b).

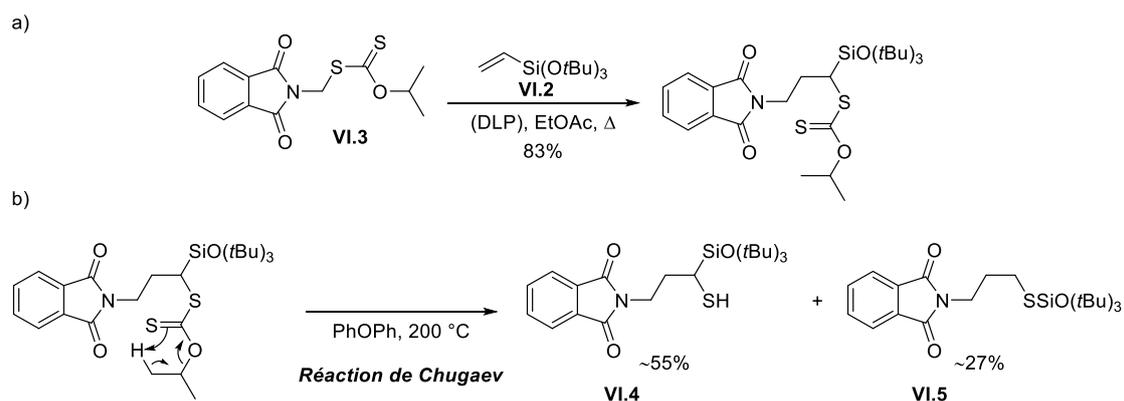


Schéma VI.3 – (a) Addition du xanthate de *O*-isopropyle **VI.3** sur l'oléfine **VI.2** (b) Première réaction de Chugaev sur l'adduit

Etonnamment, le ratio entre ces produits variait suivant les différentes expériences. Cette observation a conduit à envisager un mécanisme radicalaire pour le réarrangement de thia-Brook (Schéma VI.4).

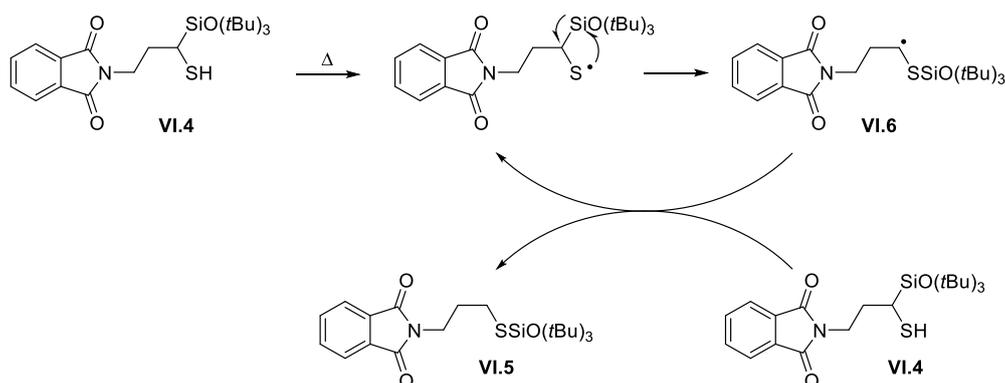


Schéma VI.4 – Mécanisme supposé du réarrangement de thia-Brook radicalaire

En effet, à haute température, le composé dispose de suffisamment d'énergie pour subir une scission homolytique de la liaison S-H relativement faible (énergie de dissociation pour

¹⁷ (a) B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5886. (b) K. K. K. Goh, S. Kim, S. Z. Zard, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12274.

$n\text{C}_3\text{H}_7\text{SH}$: 89 kcal/mol).¹⁸ Le radical peut alors se réarranger par fragmentation de la liaison C–Si pour former un radical alkyle **VI.6** stabilisé en position α par l'atome de soufre et qui permet ensuite propager la chaîne.

L'hypothèse d'un mécanisme radicalaire a pu être confirmée par le rendement quantitatif du réarrangement du thiol **VI.4** en produit **VI.5** en présence du peroxyde de di-*tert*-butyle (Schéma VI.5).

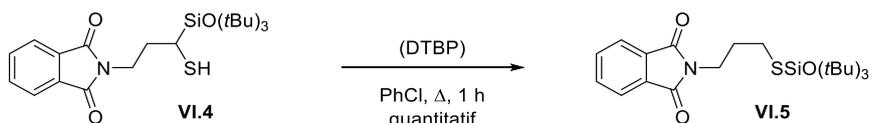


Schéma VI.5 – Réarrangement de thia-Brook radicalaire du thiol **VI.4**

Ce nouveau réarrangement a donc été étudié au laboratoire sur différents substrats. Pour cela, le thiol a été obtenu grâce à l'aminolyse par l'éthylènediamine du xanthate,¹⁹ conditions plus douces que celles de la réaction de Chugaev. Le réarrangement radicalaire procède ensuite efficacement comme dans le cas du composé **VI.7** (Schéma VI.6).

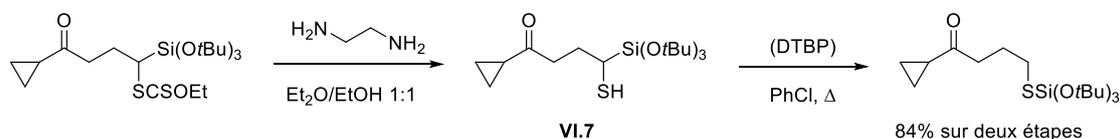


Schéma VI.6 – Réarrangement de thia-Brook radicalaire après formation du thiol par aminolyse

Cette nouvelle réaction radicalaire nous a particulièrement intéressés, et nous avons cherché à en tirer profit pour mettre au point une nouvelle méthode d'allylation.

1.2 Une réaction d'allylation radicalaire comme modèle

L'idée générale consistait à piéger le radical carboné intermédiaire **VI.8** par un agent allylant pour créer une nouvelle liaison C–C (Schéma VI.7).

¹⁸ B. K. Janousek, K. J. Reed, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3125.

¹⁹ K. Mori, Y. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 4170.

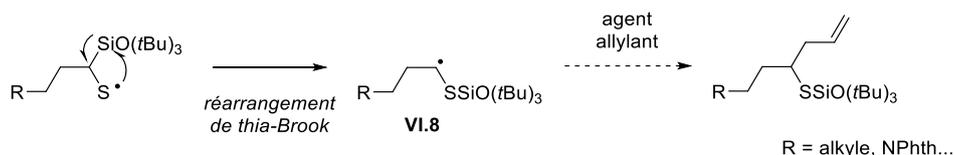


Schéma VI.7 – Piégeage du radical carboné intermédiaire par un agent allylant.

Pour se faire, nous nous sommes inspirés d'une réaction d'allylation reportée par le laboratoire.²⁰ Dans ce travail, l'allylation est réalisée par une extrusion formelle d'une molécule de dioxyde de soufre (Schéma VI.8).

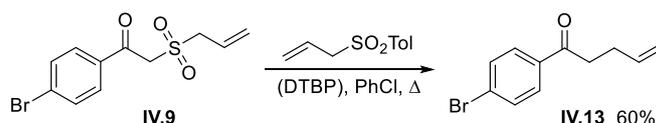


Schéma VI.8 – Réaction d'allylation radicalaire par extrusion de dioxyde de soufre

A l'image de la réaction de vinylation décrite au chapitre précédent (Chapitre V), cette réaction repose à la fois sur l' α et la β -scission des radicaux sulfonyles. Toute la subtilité ici réside dans le contrôle de la réaction.

En effet, si le substrat **VI.9** est mis seul en conditions radicalaires, l'initiation va d'abord se faire par addition de l'amorceur sur l'oléfine, puis β -fragmentation pour donner le radical sulfonyle **VI.10** (Schéma VI.9). Celui-ci étant un radical alkylsulfonyle, il peut perdre une molécule de dioxyde de soufre pour former le radical carboné **VI.11**.²¹

Au début de la réaction, la seule oléfine présente dans le milieu est celle du produit de départ **VI.9**. Le radical carbonyle s'additionnera donc sur celle-ci par la **voie a** pour former le radical **VI.12**. Celui-ci peut fragmenter pour donner le produit souhaité **VI.13** et le radical **VI.10** qui va propager la chaîne.

Cependant, au fur et à mesure de la réaction, la concentration du produit allylé **VI.13** va augmenter. La **voie b**, correspondant à l'addition du radical **VI.11** sur ce produit **VI.13**, va donc peu à peu entrer en compétition avec la **voie a**. Ces réactions ayant des vitesses similaires, ce phénomène va alors conduire à une proportion non négligeable de produits secondaires. Dans ces conditions, la réaction ne peut donc pas être efficace.

²⁰ B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2864.

²¹ F. Bertrand, F. Le Guyader, L. Liguori, G. Ouvre, B. Quiclet-Sire, S. Seguin, S. Z. Zard, *C. R. Acad. Sci., Ser. IIC: Chem.* **2001**, *4*, 547.

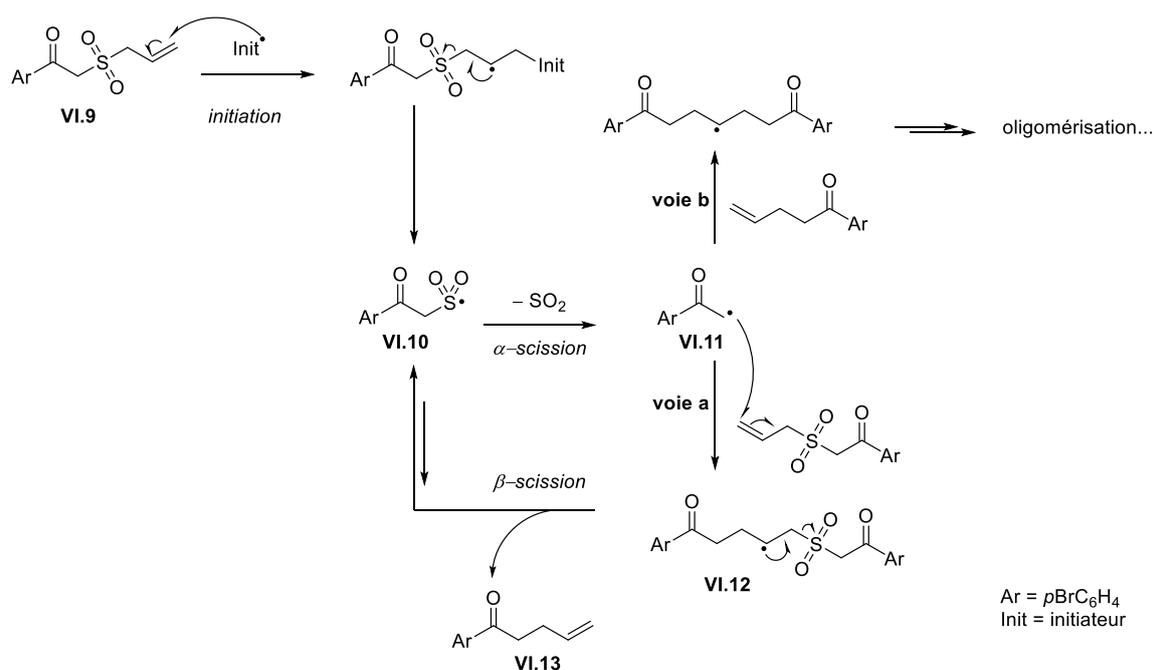


Schéma VI.9 – Mécanisme de la réaction d'allylation en présence uniquement du substrat

L'astuce a été d'ajouter une oléfine supplémentaire en large excès (3 à 5 équivalents), l'allyltolylsulfone (Schéma VI.10). Le radical carboné **VI.11** peut alors emprunter une troisième voie, la **voie c**, en s'additionnant sur l'allyltolylsulfone. Celle-ci étant présente en large excès, cette voie devient alors majoritaire, et les **voies a** et **b** ne correspondent plus qu'à un bruit de fond.

Le radical ainsi créé peut alors fragmenter pour former le radical tolylsulfonyle (**VI.14**). Celui-ci cependant ne peut pas subir d' α -scission car il conduirait à la formation d'un radical aryle haut en énergie.²² Sa seule possibilité d'évolution est de s'additionner lui-même sur les oléfines présentes dans le milieu. L'addition sur l'allylarylsulfone est dégénérée, de même que l'addition sur le produit d'arrivée. Seule l'addition sur le produit de départ suivie d'une fragmentation peut conduire à un nouveau radical alkylsulfoxyde **VI.10** qui perdra une molécule de dioxyde de soufre.

Ce phénomène tire l'équilibre dans le sens du produit attendu **VI.13**. Ainsi, l'allyltolylsulfone dite « oléfine relais » n'est pas consommée au cours de la réaction mais permet de contrôler son efficacité.

²² Il a été montré que les radicaux arylsulfonyles ne perdent pas de molécule de dioxyde de soufre, contrairement aux radicaux alkylsulfonyles voir : C. Chatgililoglu, L. Lunazzi, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3588.

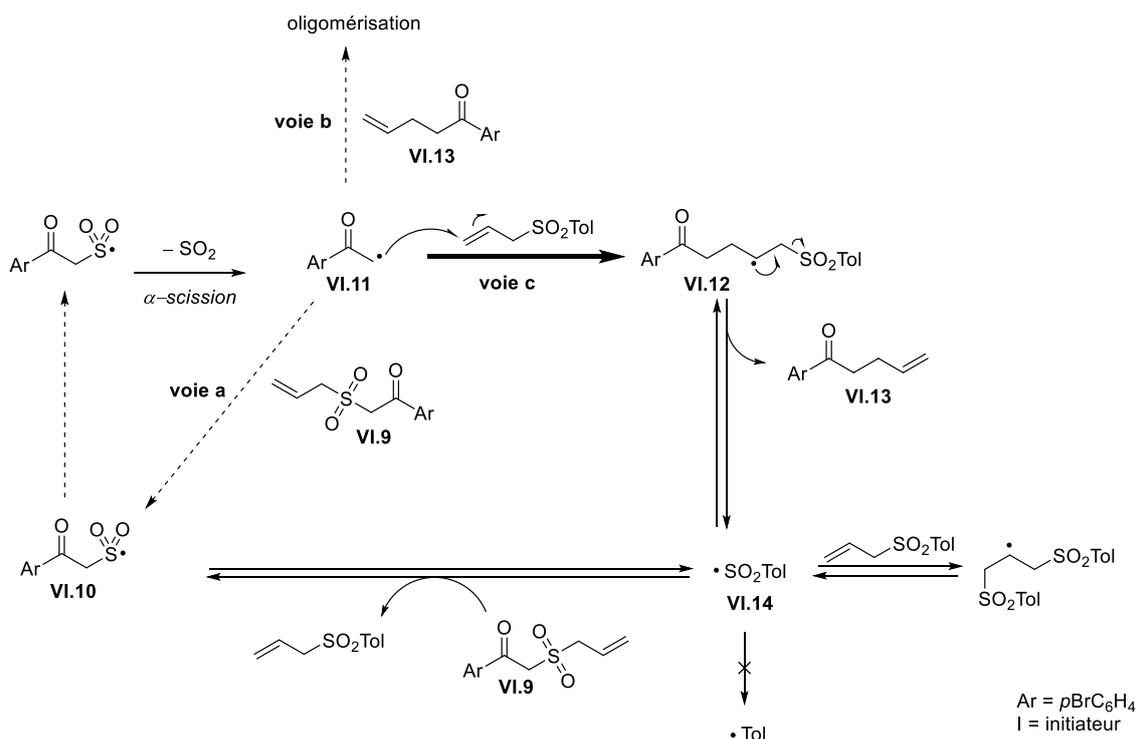


Schéma VI.10 – Mécanisme simplifié de la réaction d'allylation en présence du substrat et d'une allylsulfone relais

1.3 L'association de deux réactions radicalaires

Nous avons donc souhaité associer ces deux réactions, le réarrangement de thia-Brook et l'allylation radicalaire.

Par analogie avec le travail précédent, nous avons introduit un groupement allyle sur le sulfure **VI.15** puis étudié le réarrangement radicalaire intramoléculaire de cette espèce (Schéma VI.12). Ici aussi, l'introduction d'une allylarylsulfone comme oléfine relais nous est apparue comme indispensable pour bloquer l'oligomérisation.

Le principe de la réaction radicalaire est sensiblement identique à l'allylation radicalaire décrite ci-avant. A l'image des radicaux sulfonyles, les radicaux sulfides peuvent également subir une β -fragmentation, bien que celle-ci soit souvent moins efficace.²³

²³ (a) D. H. R. Barton, D. Crich, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1613. (b) D. Crich, C. Chen, J.-T. Hwang, H. Yuan, A. Papadatos, R. I. Walter, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8937. (c) I. J. Rosenstein, In *Radicals in Organic Synthesis*, (Eds. Renaud, Sibi), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2001**, 50.

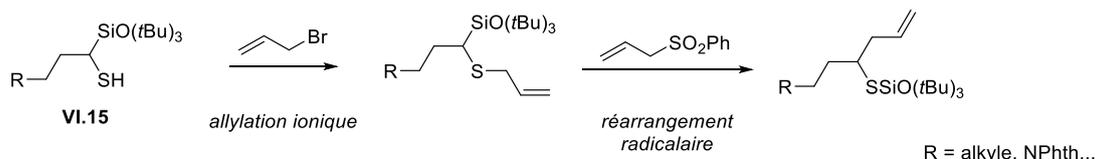


Schéma VI.11 – Réarrangement envisagé pour la création d'une nouvelle liaison C–C en conditions radicalaires

Après initiation, le radical **VI.16** est formé (Schéma VI.12). Comme nous l'avons vu précédemment, le réarrangement de thia-Brook radicalaire peut donc avoir lieu. Le radical carboné **VI.17** formé peut alors s'additionner sur l'allylphénylesulfone, oléfine la plus abondante dans le mélange réactionnel. La réaction se poursuit alors comme dans le cas de l'allylation précédemment décrite par une fragmentation d'un radical phénylesulfonyle qui peut propager la chaîne par addition sur l'oléfine de départ **VI.18**.

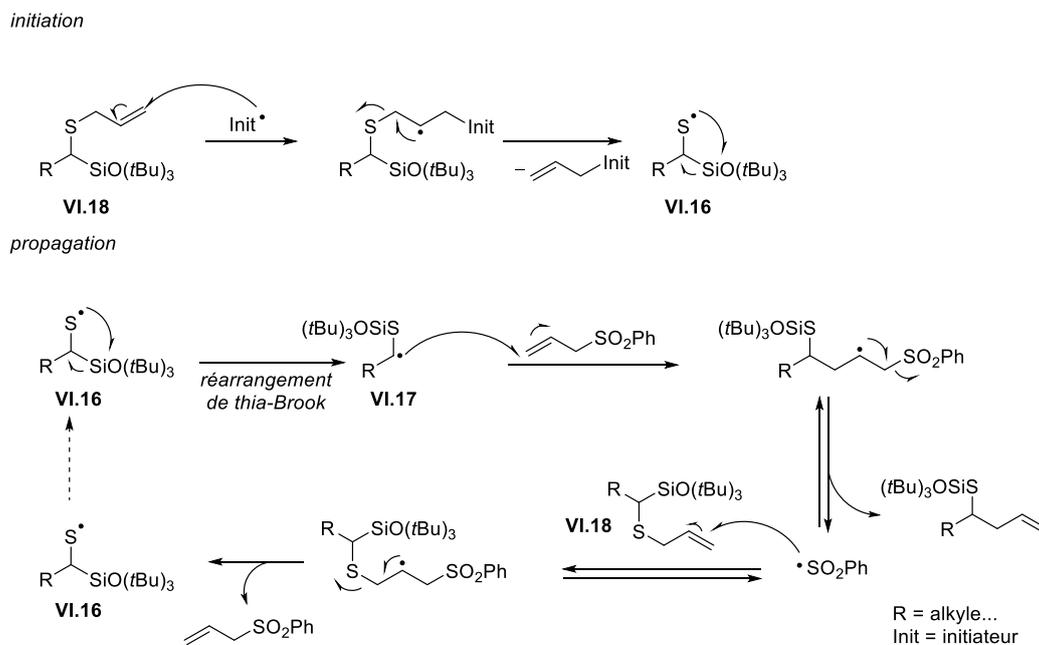


Schéma VI.12 – Mécanisme simplifié de l'allylation radicalaire impliquant un réarrangement de thia-Brook

1.4 Préparation des substrats

Pour tester cette réaction, le thiol **VI.19**, obtenu à partir du xanthate **VI.20**,²⁴ a été préparé (Schéma VI.13).

²⁴ A. R. Katritzky, M. A. C. Button, S. N. Denisenko, *Heterocycles* **2001**, *54*, 301.

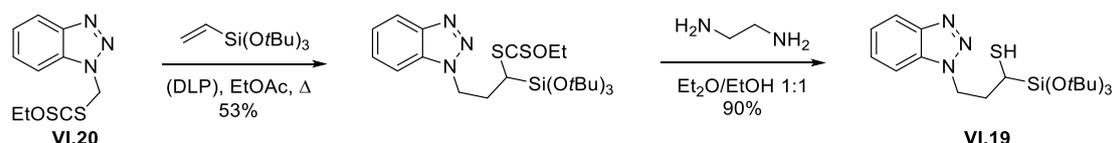
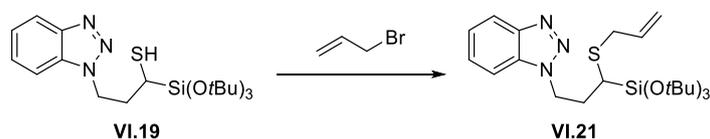


Schéma VI.13 – Synthèse du thiol VI.19

Pour les besoins de l'étude, nous avons ensuite étudié l'allylation ionique de ce thiol pour obtenir le substrat allylé VI.21. La réaction avec la triéthylamine dans le dichlorométhane²⁵ est apparue comme très lente (Tableau VI.1, entrée 1) et c'est finalement le *tert*-butanolate de potassium²⁶ qui a permis de réaliser cette transformation avec un excellent rendement (Tableau VI.1, entrée 2), sans qu'une purification sur gel de silice ne soit nécessaire.

Tableau VI.1 – Réaction d'allylation du thiol VI.19



Entrée	Base	Solvant	Rendement
1	NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	<42%
2	KOtBu	THF	90%

Avec ce substrat en main, nous nous sommes donc tournés vers l'étude du réarrangement.

1.5 Comment déplacer les équilibres ?

La réaction ne peut malheureusement pas être suivie par chromatographie sur couche mince, les produits de départ VI.21 et réarrangé VI.22 ayant des polarités très similaires. Cette propriété limite également la possibilité de séparation des deux produits. L'étude rapportée ici est donc essentiellement qualitative et s'intéresse au ratio substrat/produit mesuré en RMN ¹H. Dans certains cas, le mélange substrat/produit a été isolé du brut réactionnel par purification sur gel de silice.

²⁵ M. Fiore, M. Lo Conte, S. Pacifico, A. Marra, A. Dondoni, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 444.

²⁶ D. Lesuisse, J.-F. Gourvest, O. Benslimane, F. Canu, C. Delaisi, B. Doucet, C. Hartmann, J.-M. Lefrançois, B. Tric, D. Mansuy, D. Philibert, G. Teutsch, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 757.

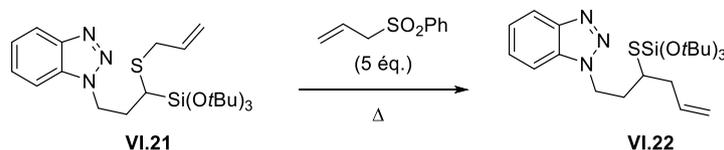
La réaction est réalisée en présence de cinq équivalents d'oléfine relais et à la température de reflux du solvant.

Au reflux de l'acétate d'éthyle, seules des traces de produit **VI.22** ont pu être détectées (Tableau VI.2, entrée 1). Une élévation de température par utilisation d'un mélange toluène/cyclohexane 1:3 comme solvant a permis, quant à elle, d'observer le produit. Après 4 h de réaction, le substrat **VI.21** est encore majoritaire dans le milieu (Tableau VI.2, entrée 2). Après 24 h dans ces conditions, le produit **VI.22** est devenu majoritaire mais seule 20% de la masse introduite est récupérée après purification (Tableau VI.2, entrée 3), une dégradation importante étant observée.

Dans un mélange toluène/cyclohexane 3:1, l'équilibre semble être déplacé plus rapidement en faveur du produit mais une dégradation non négligeable est également observée (Tableau VI.2, entrée 4).

Enfin, l'emploi de peroxyde de di-*tert*-butyle dans le chlorobenzène au reflux (température d'ébullition de 132 °C) a permis d'accélérer la réaction et d'obtenir un ratio substrat/produit de 4:6 après seulement 2 h de réaction et 66% de la masse introduite a pu être récupérée (Tableau VI.2, entrée 5), mais des temps de réaction plus longs ont conduit à une dégradation complète du milieu réactionnel (Tableau VI.2, entrée 6).

Tableau VI.2 – Réarrangement du produit **VI.21**



Entrée	Solvant	Initiateur	Durée	Substrat VI.21/Produit VI.22	Masse récupérée (%)
1	EtOAc	AIBN	24 h	>99:1	– ^a
2	PhMe/ <i>c</i> C ₆ H ₁₂ (1:3)	AIBN	4 h	6:4	– ^a
3	PhMe/ <i>c</i> C ₆ H ₁₂ (1:3)	AIBN	24 h	4:6	20%
4	PhMe/ <i>c</i> C ₆ H ₁₂ (3:1)	AIBN	8 h	2:8	20%
5	PhCl	DTBP	2 h	4:6	66%
6	PhCl	DTBP	24 h	– ^b	–

a) Purification non réalisée. b) Dégradation du milieu réactionnel, aucune analyse n'a pu être effectuée.

Bien que cette étude n'ait pas encore permis d'obtenir le produit réarrangé **VI.22** pur, il est intéressant de noter qu'il a pu être observé, la réaction a donc effectivement lieu.

Cependant, l'optimisation de la réaction mériterait d'être poussée plus loin. Apparemment une température plus élevée semble favoriser la réaction mais celle-ci reste probablement encore trop lente. En particulier, l'observation dans le brut réactionnel du produit **VI.23**, résultant d'une terminaison précoce, montre que l'addition sur la sulfone allylique relais est assez lente (Schéma VI.14). La dégradation du milieu réactionnel observée est certainement due en partie à des abstractions d'hydrogène par les radicaux intermédiaires. Pour favoriser la réaction bimoléculaire d'addition, une augmentation de la concentration, fixée jusqu'alors à 0,25 M, pourrait par exemple être envisagée.

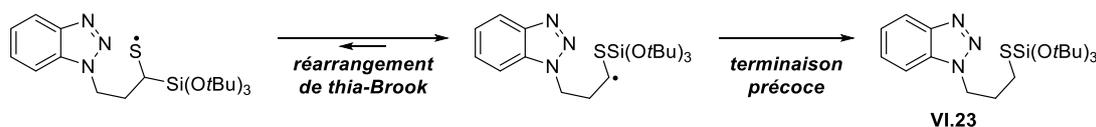


Schéma VI.14 – Formation d'un produit secondaire **VI.23** par terminaison précoce de la réaction

En outre, les équilibres présents dans le milieu ne sont pas à négliger. En effet, lors de la propagation, le radical sulfonyle **VI.24** s'additionne sur le produit de départ pour former le radical **VI.25**. Celui-ci peut alors fragmenter dans deux directions, soit pour donner à nouveau le radical sulfonyle **VI.24**, soit pour conduire au radical thiyle désiré **VI.26**. D'après la littérature, la fragmentation d'un radical sulfonyle est plus facile que celle d'un radical thiyle.²³ Ainsi, l'addition du radical sulfonyle **VI.24** sur le substrat **VI.21** est peu efficace pour initier la réaction et seule une petite partie de ces additions s'avère utile pour la propagation. La chaîne est donc certainement trop lente ce qui entraîne une dégradation accrue du milieu réactionnel.

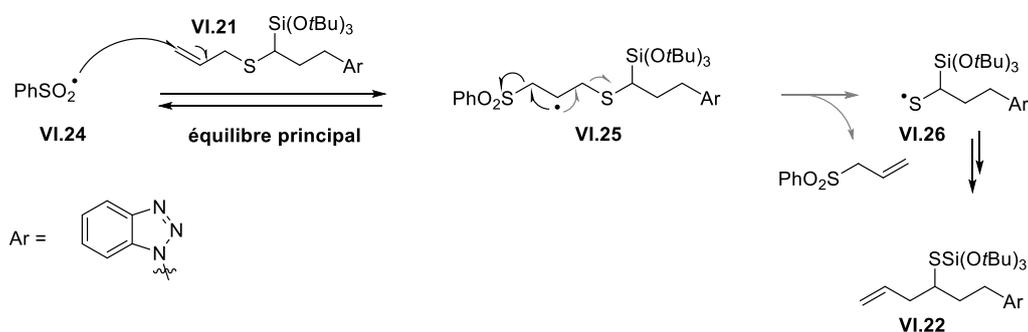


Schéma VI.15 – Équilibre ralentissant la chaîne radicalaire

Une première solution pour déplacer l'équilibre serait d'oxyder le substrat en sulfone **VI.27**. Néanmoins, dans ce cas, une nouvelle réaction compétitive serait mise en jeu puisque

le radical sulfonyle **VI.28** pourrait perdre une molécule de dioxyde de soufre avant d'effectuer le réarrangement [1,2] (Schéma VI.16). En outre, le réarrangement pourrait s'avérer moins efficace. Cette solution semble donc peu adéquate.

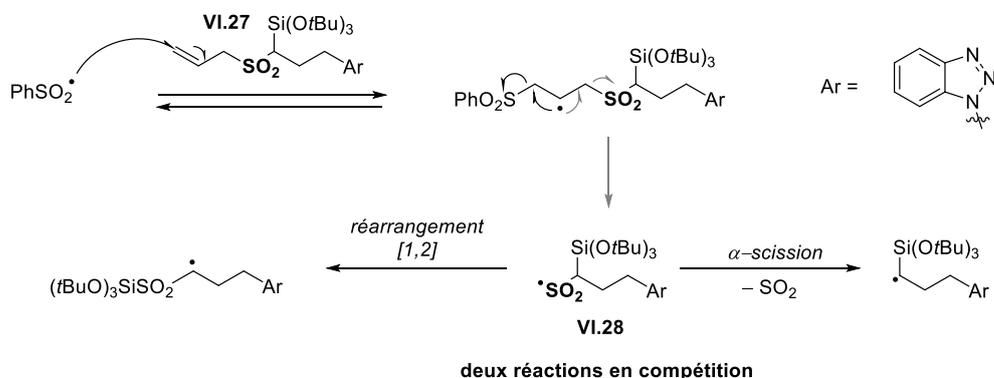


Schéma VI.16 – Première solution : utiliser l'allylsulfone **VI.27** comme substrat

Une seconde solution pourrait être de stabiliser le radical secondaire **VI.25** pour que sa durée de vie soit légèrement allongée et ainsi augmenter les chances de fragmentation dans le sens du radical thiyle **VI.26**. Pour cela, un substituant comme un groupement méthyle ou un atome de chlore pourrait être introduit en position vinylique permettant ainsi d'obtenir un radical **VI.25** plus stabilisé (Schéma VI.17).

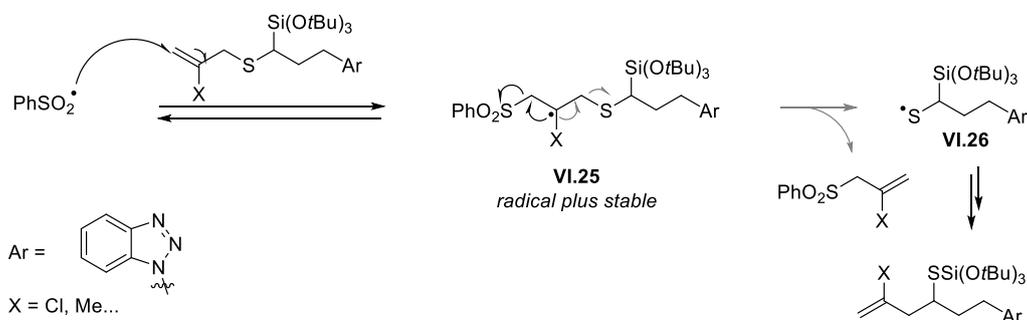


Schéma VI.17 – Ajout d'un substituant vinylique pour stabiliser le radical intermédiaire **VI.25**

Ces pistes peuvent donc être envisagées pour améliorer la réaction. En effet, les premiers résultats restent encourageants puisque le produit de réarrangement **VI.22** a pu être obtenu. Cette réaction radicalaire est intéressante car elle permet de créer une nouvelle liaison C-C et d'introduire un groupement allylique. Néanmoins, une optimisation s'avère encore nécessaire car la conversion n'est pas totale et la dégradation du milieu réactionnel reste importante.

2 Des réarrangements ioniques en cascade

Le travail relaté dans ce paragraphe a été réalisé avec Alexander Hammer lors de son stage de master au laboratoire.

Cette étude s'inspire du travail de Smith sur la dialkylation des dithianes discutée précédemment dans ce manuscrit (Chapitre III, § 1.2) et qui implique un réarrangement de Brook [1,4] ionique.²⁷

Dans le cas des travaux de Smith, le réarrangement de l'anion **VI.29** est accéléré par l'addition d'héxaméthylphosphoramide (HMPA) au milieu réactionnel (Schéma VI.18). Le carbanion **VI.30** ainsi formé réagit ensuite avec un deuxième électrophile pour donner le produit dialkylé **VI.31**. Ainsi, le carbanion **VI.30** est utilisé dans une deuxième réaction *in situ*.

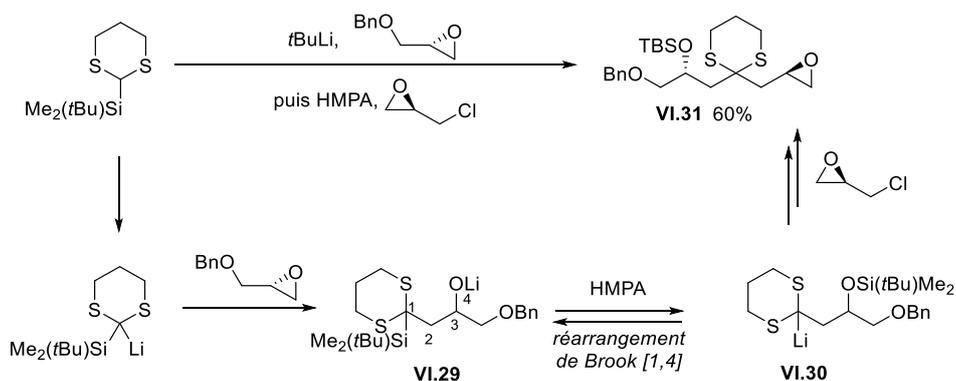


Schéma VI.18 – Exemple de dialkylation des dithianes développée par Smith

Il est possible d'imaginer employer le carbanion formé par réarrangement dans d'autres types de réaction. Grâce à la complexité moléculaire facilement accessible par la chimie radicalaire des xanthates, nous avons envisagé l'utiliser dans un réarrangement de Wittig [2,3].

2.1 Introduire plus de complexité

La chimie radicalaire des xanthates devrait nous permettre d'accéder à des structures telles que le produit silylé **VI.32** par addition d'un xanthate α -acétoxylé **VI.33** sur le

²⁷ (a) A. B. Smith, A. M. Boldi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6925. (b) A. B. Smith, C. M. Adams, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 365. (c) A. B. Smith, W. M. Wuest, *Chem. Commun.* **2008**, 5883.

vinyltriméthylsilane. Le thiol correspondant **VI.34** pourrait ensuite être déprotégé par aminolyse puis allylé. Le produit résultant **VI.35**, traité avec un excès de méthyllithium devrait conduire à la formation de l'anion obtenu **VI.36** qui pourrait alors subir un réarrangement de Brook [1,4] comme dans le cas des dithianes de Smith.

Tel quel, le carbanion **VI.37** pourrait alors effectuer un réarrangement de thio-Wittig [2,3] pour former le thiolate **VI.38** qui est enfin protoné en thiol **VI.39** par traitement aqueux, permettant ainsi la formation d'une nouvelle liaison C-C.

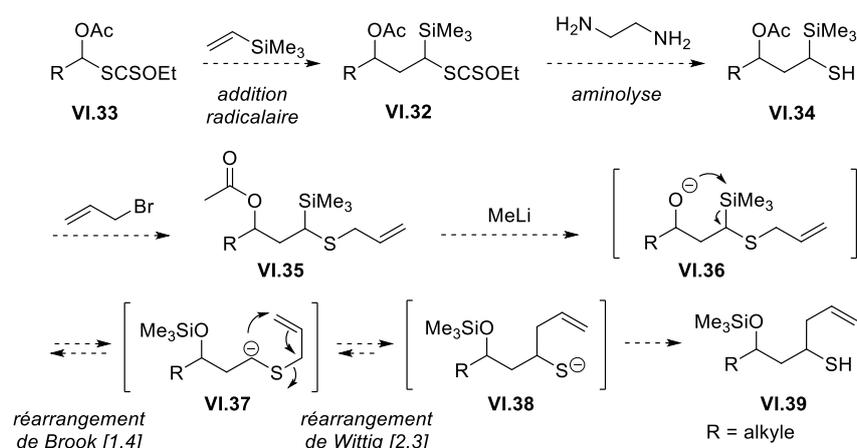


Schéma VI.19 – Séquence réactionnelle envisagée dans ce projet

Cette stratégie ouvre un certain nombre de questions, la première concernant la faisabilité de l'addition radicalaire. En effet, nous avons déjà mentionné que pour se faire, l'addition radicalaire des xanthates nécessite que le radical issu du dithiocarbonate de départ soit plus stable que celui issu du produit d'arrivée (Chapitre I, § 4.2), or les énergies de stabilisation des radicaux α -acétoxylé et α -silylé ne sont pas si différentes (Figure VI.1).²⁸ D'après les valeurs théoriques calculées, cette différence serait en effet de l'ordre de 1,6 kcal/mol pour les radicaux **VI.40** et **VI.41**.

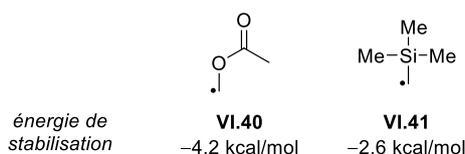


Figure VI.1 – Différence de stabilisation des radicaux α -acétoxylé et α -silylé (données calculées)²⁸

²⁸ H. Zipse, In *Radicals in Synthesis I*, (Ed. Gansäuer), Springer, Berlin, Heidelberg, 2006, 163.

La séquence des deux réarrangements devra également être étudiée attentivement. En effet, pour que le réarrangement de Brook [1,4] soit efficace, Smith a ajouté de l'HMPA dans son système. Des additifs seront donc certainement nécessaires pour déplacer l'équilibre vers le carbanion. En outre, dans notre cas, seul un atome de soufre stabilise le carbanion en position α contrairement aux dithianes où deux atomes de soufre peuvent le stabiliser, ce qui aura certainement pour conséquence de favoriser la réaction de retro-Brook vis-à-vis de la réaction de Brook [1,4]. Néanmoins, la possibilité d'effectuer le deuxième réarrangement qui conduit à la formation d'une liaison C-C devrait tirer l'ensemble de l'équilibre vers le thiol désiré **VI.39**.

Le réarrangement de Wittig [2,3] correspond au réarrangement sigmatropique d'éthers allyliques décrit initialement par Wittig et Stevens.²⁹ Il a également été appliqué à des sulfures allyliques, par exemple pour la synthèse de dérivés de terpènes.³⁰ Dans la majorité de ces exemples, le carbanion **VI.42** est formé à l'aide d'une base lithiée comme le LDA (**Schéma VI.20**). Le réarrangement a lieu et le thiolate **VI.43** est souvent piégé par un électrophile comme l'iodure de méthyle.

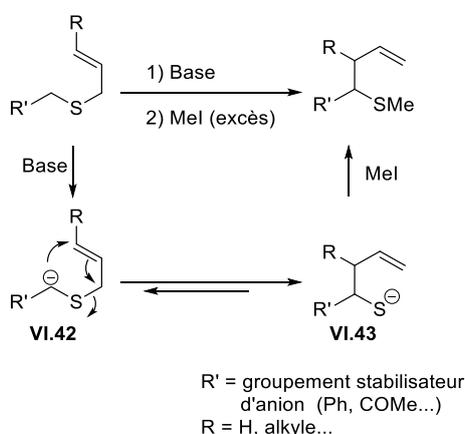


Schéma VI.20 – Schéma général du réarrangement de thio-Wittig [2,3]

La vitesse de la réaction dépend apparemment de la nature des groupements R' et R. D'après Nakai, la vitesse diminue suivant l'ordre : R' = Ph > CO₂Li > CN > CO₂Et > COMe

²⁹ (a) G. Wittig, H. Döser, I. Lorenz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1949**, 562, 192. (b) J. Cast, T. S. Stevens, J. Holmes, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3521. Pour des revues sur le sujet, voir : (c) T. Nakai, K. Mikami, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 885. (d) T. Nakai, K. Mikami, *Organic Reactions* **1994**, 46, 105.

³⁰ (a) V. Rautenstrauch, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 739. (b) J. F. Biellmann, J. B. Ducep, D. Schirlin, *Tetrahedron* **1980**, 36, 1249. (c) T. Kazuhiko, T. Makoto, K. Aritsune, *Chem. Lett.* **1981**, 10, 315. (d) T. Kazuhiko, T. Makoto, K. Aritsune, *Chem. Lett.* **1982**, 11, 351. (e) H. Makomo, S. Masson, M. Saquet, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7257.

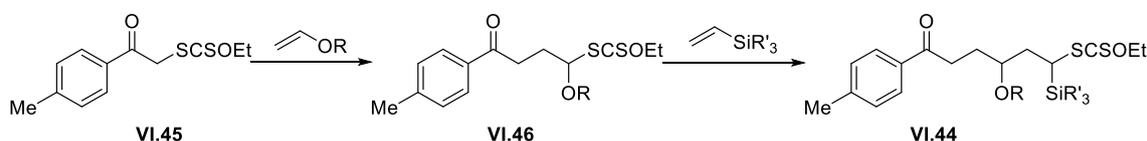
et $R = \text{Ph} > \text{H} > \text{Me}$ pour $R' = \text{CO}_2\text{Et}$ et CN .^{29c} Ainsi, plus le carbanion est stabilisé par le groupement R' , plus la réaction est lente, ce qui devrait donc favoriser le réarrangement dans notre cas.

2.2 Une réaction radicalaire pas si évidente

Nous avons tout d'abord cherché à synthétiser le produit **VI.44**. Le xanthate d'acétophénone **VI.45** réagit en conditions radicalaires avec l'acétate, le benzoate ou le pivalate de vinyle avec de bons rendements pour donner les produits **VI.46a–c**.

Malheureusement, la seconde addition radicalaire n'a pas pu être effectuée. En effet, aucune réaction n'est observée que ce soit avec le vinyltriméthylsilane ou le vinyltriéthylsilane. Cet effet est très certainement dû à la faible différence de stabilité des deux radicaux d'arrivée et de départ issus respectivement des xanthates **VI.44** et **VI.46** (Figure VI.1), ce qui inhibe la réaction.

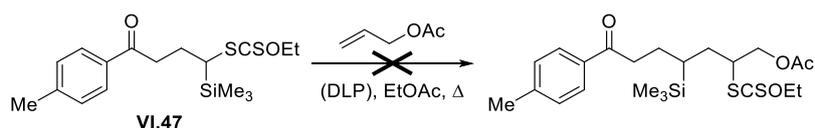
Tableau VI.3 – Essais de préparation des précurseurs **VI.44**



Entrée	R	VI.46	R'	VI.44
1	Ac	VI.46a 68%	Me ou Et	— ^a
2	Bz	VI.46b 65%	Me	— ^a
3	Piv	VI.46c 88%	Me	— ^a

a) Pas de réaction

En parallèle, il a été vérifié qu'une deuxième addition radicalaire n'est pas non plus possible à partir du xanthate α -silylé **VI.47**, le radical correspondant étant certainement trop peu stabilisé (Schéma VI.21). En outre, les effets polaires ne sont très probablement pas négligeables dans ces réactions, les radicaux α -silylé ou α -acétoxylé étant à caractère nucléophile et donc peu enclins à réagir avec les oléfines riches.

Schéma VI.21 – Essai d'addition du xanthate α -silylé VI.47

Un autre substrat a donc été envisagé. La lactone VI.48, synthétisée précédemment au laboratoire,³¹ nous est apparue comme tout particulièrement intéressante. En effet, le groupement méthyle permet d'augmenter la stabilisation du radical, qui devrait donc être bien plus stable que le radical α -acétoxylé issu de l'adduit VI.46.

L'addition a effectivement été réalisable et l'adduit VI.49 a été obtenu avec un rendement de 75% (Schéma VI.22).

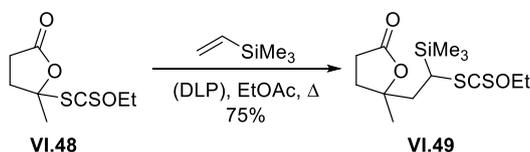


Schéma VI.22 – Préparation du précurseur VI.49 par addition radicalaire sur le vinyltriméthylsilane

Il a ensuite été constaté qu'une préparation monotope du produit allylé VI.50 à partir du produit VI.49 est la méthode la plus efficace. Après optimisation des conditions, le substrat désiré VI.50 a été obtenu et l'étude de la séquence de réarrangements a pu être abordée (Schéma VI.23).

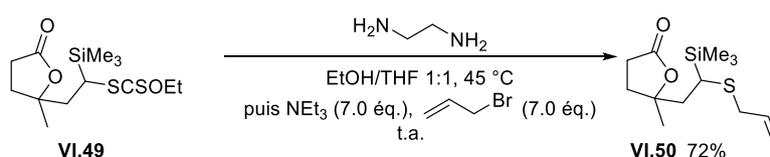


Schéma VI.23 – Obtention du substrat allylé VI.50

2.3 Des réarrangements en cascade ?

Le cœur de ce projet consistait à étudier la séquence de réarrangements décrite précédemment (Schéma VI.19). Pour cela, nous nous sommes inspirés des conditions décrites par Smith.

³¹ S. K. Bagal, L. Tournier, S. Z. Zard, *Synlett* **2006**, 1485.

L'idée était que la lactone **VI.50** peut être ouverte après une double attaque par le méthyllithium formant ainsi l'alcoolate **VI.51**. Le réarrangement de Brook pourrait alors avoir lieu, suivi par le réarrangement de Wittig [2,3] (Schéma VI.24).

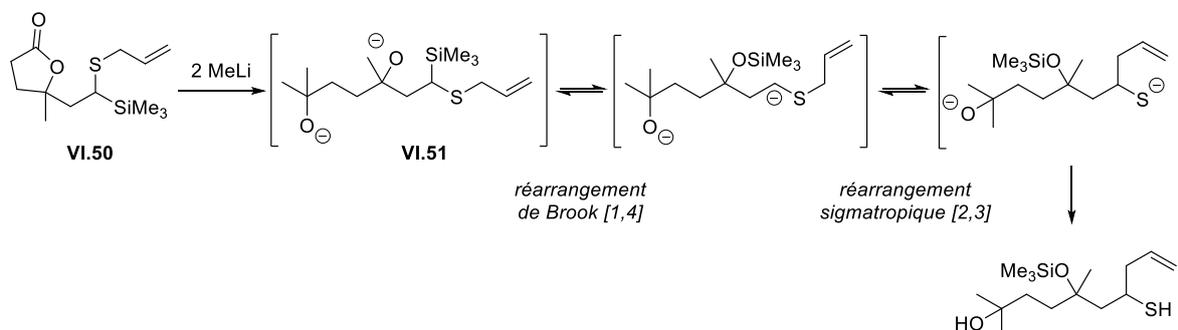


Schéma VI.24 – Séquence envisagée sur la lactone **VI.50**

La lactone **VI.50** a donc été traitée par un excès de méthyllithium dans le THF à basse température puis par un excès d'iodure de méthyle afin de piéger les anions présents dans le milieu. Le produit attendu **VI.52** n'a cependant pas été observé. Le produit majoritaire correspond au diol **VI.53**, c'est-à-dire à la lactone ouverte n'ayant subi aucun réarrangement (Tableau VI.4, entrée 1). En outre, la cétone **VI.54** a été observée, ceci étant probablement dû à une certaine stabilisation du complexe lithié tétrahédrique **VI.55**, qui se trouve ensuite hydrolysé au moment du traitement aqueux (Schéma VI.25).

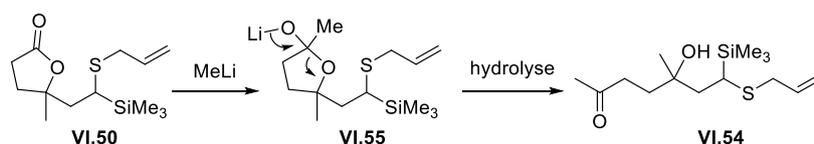
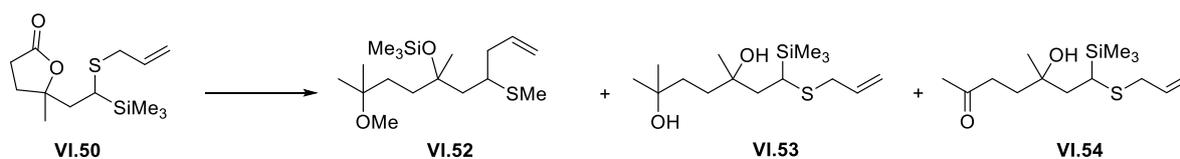


Schéma VI.25 – Explication possible pour la formation de la cétone **VI.54**

Pour affaiblir la complexation du lithium à l'oxygène et faciliter le réarrangement de Brook, de l'HMPA a été introduite. Malheureusement, aucune des conditions testées n'a donné de résultats satisfaisants et seule la dégradation du milieu réactionnel a été constatée (Tableau VI.4, entrées 2-4).

D'autres solutions pourraient être envisagées comme l'introduction d'un éther couronne ou d'autres cryptands dans le milieu réactionnel afin d'augmenter la nucléophilie de l'alcoolate et déplacer ainsi l'équilibre dans la direction du produit attendu.

Tableau VI.4 – Essais pour la séquence réactionnelle du réarrangement



Entrée	Réactifs	Solvant	T (°C)	Résultats
1	1) MeLi (4 éq.) 2) MeI (5 éq.)	THF	-78 °C → 25 °C	VI.53 (20%) + VI.54 (traces)
2	MeLi (2,5 éq.)	Et ₂ O/HMPA 9:1	-78 °C → 25 °C	— ^a
3	1) MeLi (4 éq.) 2) MeI (5 éq.)	Et ₂ O/HMPA 9:1	-78 °C → 25 °C	— ^a
4	1) MeLi (2,5 éq.) 2) HMPA (6 éq.) 3) MeI (20 éq.)	THF	-78 °C → 45 °C puis 25 °C	— ^a

a) Dégradation du milieu réactionnel

En outre, une étude plus approfondie de l'influence des températures devraient être menées. En effet, une température basse permet de stabiliser l'organolithien mais pas forcément de réaliser le réarrangement de Brook. La température doit donc être remontée mais pas trop pour éviter que les intermédiaires anioniques se décomposent. Cette composante importante est visible dans les travaux de Smith²⁷ et mériterait une attention toute particulière.

Nous avons cependant pris l'option de décortiquer le problème en nous penchant plus attentivement sur le deuxième réarrangement dit de Wittig. En effet, la difficulté principale semble être l'engendrement par la réaction de Brook du carbanion intermédiaire **VI.37** (Schéma VI.19), peu stabilisé.

2.4 Un problème à la fois

Pour étudier le réarrangement de thia-Wittig [2,3], nous nous sommes intéressés au substrat **VI.56** (Schéma VI.26). Celui-ci peut être préparé à partir du xanthate d'acétophénone **VI.45**. Cette fois-ci, l'aminolyse et l'allylation sont effectuées de manière séquentielle, ceci limitant la formation du dihydrothiophène **VI.57**.

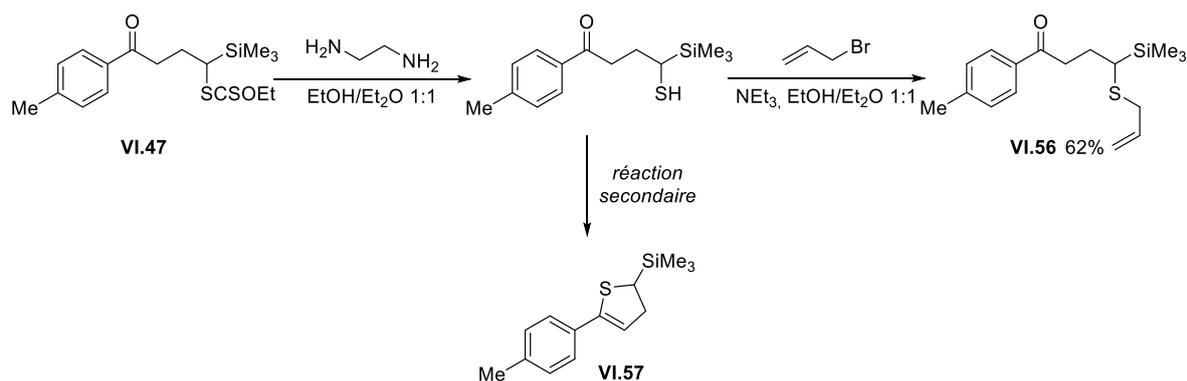


Schéma VI.26 – Synthèse du substrat VI.56

Dans ce cas, la formation du carbanion en position α de l'atome de soufre pourrait être provoquée par traitement avec des fluorures, la liaison Si-F étant suffisamment forte pour déplacer l'équilibre. Le réarrangement devrait alors avoir lieu pour donner le thiol VI.58 après hydrolyse ou bien le thioéther VI.59 après ajout d'un électrophile comme l'iodure de méthyle (Schéma VI.27).

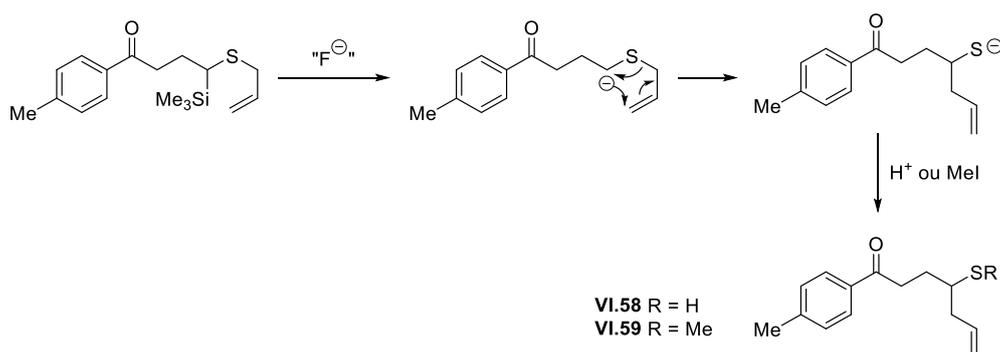


Schéma VI.27 – Réarrangement de thia-Wittig [2,3] déclenchée par des ions fluorures

Le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) a été choisi dans un premier temps comme source de fluorures. La solution commerciale dans le tétrahydrofurane contenant des traces d'eau, du tamis moléculaire 4 Å a été introduit.

Le premier essai a été relativement satisfaisant, le dimère VI.60 du composé réarrangé VI.58 ayant pu être isolé. Bien que le rendement faible implique la nécessité d'une optimisation des conditions réactionnelles, ce résultat paraissait encourageant (Tableau VI.5, entrée 1). La réaction a donc été suivie attentivement et les durées de réaction variées (Tableau VI.5, entrées 2–3). Après 3 h, le substrat VI.56 n'est plus présent et le produit réarrangé VI.58 est observé en RMN ^1H mais une dégradation importante est également constatée.

Le milieu réactionnel a alors été traité avec de l'iodure de méthyle. Il a en effet été rapporté que cette technique permet d'accélérer le réarrangement [2,3].^{30e} Ce constat laisse supposer que l'ylure **VI.61** est formé et effectue plus facilement la réaction sigmatropique qui se rapproche alors d'une variante du réarrangement de Sommelet-Hauser (Schéma VI.28).³²

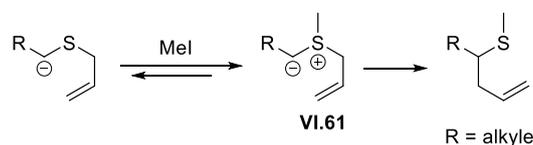
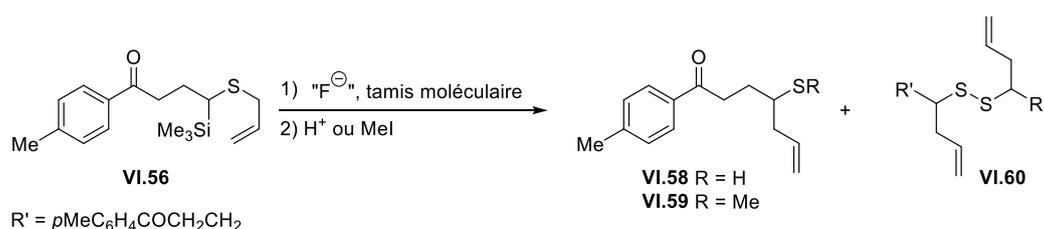


Schéma VI.28 – Influence de l'iodure de méthyle sur le réarrangement sigmatropique [2,3] par formation de l'ylure **VI.61**

Néanmoins, cette technique ne semble pas avoir d'influence sur la réaction et aucun produit n'a pu être identifié dans les premiers tests effectués (Tableau VI.5, entrée 4–5).

Tableau VI.5 – Etude préliminaire du réarrangement de Wittig [2,3] par traitement aux fluorures du produit **VI.56**



Entrée	TBAF	T (°C)	Temps	H ⁺ ou MeI	Résultats
1	10 éq.	0 °C → 25 °C	16 h	H ⁺	VI.60 (10%)
2	10 éq.	0 °C → 25 °C	12 min	H ⁺	– ^a
3	10 éq.	0 °C → 25 °C	3 h	H ⁺	– ^b
4	10 éq.	0 °C → 25 °C	4 h	MeI	–
5	10 éq.	25 °C	15 h	MeI	–

a) Produit de départ uniquement. b) Réarrangement observé dans le brut réactionnel

En réalité, plusieurs facteurs n'ont pas réellement été pris en compte dans ces premiers essais.

Le premier est que des doutes subsistent au laboratoire sur la pureté du THF disponible. D'autres solvants pourraient donc être envisagés comme l'éther diéthylique par exemple.

³² (a) M. Sommelet, *Compt. rend.* **1937**, 205, 56. (b) S. W. Kantor, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4122.

En outre, les fluorures sont suffisamment petits pour être captés par le tamis moléculaire, ce qui peut drastiquement ralentir la réaction. Il serait donc intéressant de ne pas avoir recours à ce desséchant. Certains protocoles décrivent l'emploi de TBAF anhydre, préalablement séché sous vide,³³ mais ces techniques peuvent être relativement compliquées à mettre en œuvre.

En outre, il est connu que ce composé se décompose par élimination de Hofmann en butène et tributylamine, formant du HF_2^- .³⁴ La dégradation observée dans le milieu réactionnel peut être une des conséquences de cette décomposition.

D'autres sources d'ions fluorures pourraient donc être considérées, comme le difluorotriphenylsilicate de *tetra*-butylammonium (TBAT), moins hygroscopique,³⁵ ou bien des sels alcalins. Ces derniers sont néanmoins peu solubles dans les solvants organiques et le recours à des éthers couronnes sera certainement requis.

Les conditions optimales pour cette réaction n'ont pas encore été découvertes. Nous nous sommes ici cantonnés à l'étude de thioéther allyliques simples. Cette transformation pourrait néanmoins être envisagée avec des dérivés allyliques substitués, introduisant ainsi plus de complexité sur les molécules. Une étude plus approfondie pourrait par la suite permettre d'élargir l'idée aux dérivés propargyliques **VI.62** qui, par réarrangement sigmatropique [2,3], devraient conduire aux allènes **VI.63**.

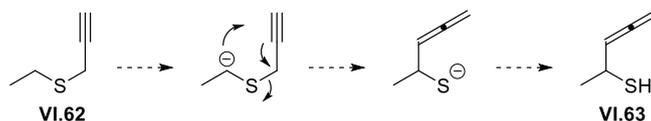


Schéma VI.29 – Application possible aux dérivés propargyliques

Le développement de ce réarrangement pourrait enfin permettre de mieux appréhender la cascade de réarrangements présentée au début de ce paragraphe (Schéma VI.19).

³³ Voir par exemple : D. P. Cox, J. Terpinski, W. Lawrynowicz, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216.

³⁴ H. Sun, S. G. DiMagno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2050.

³⁵ A. S. Pilcher, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6901.

3 Des dihydrothiophènes comme précurseurs de diènes

Une dernière application des adduits, radicalement différente des deux premières, a également été envisagée pour la synthèse de diènes 1,4 à partir de dihydrothiophènes.

L'accès aux 2,3-dihydrothiophènes grâce à l'addition radicalaire des xanthates a déjà été étudié au laboratoire.³⁶ Initialement, l'addition radicalaire d'un xanthate α -acylé **VI.64** sur une oléfine, suivie de l'aminolyse du xanthate de l'adduit **VI.65** par l'éthylène diamine³⁷ a permis de réaliser cette transformation (Schéma VI.30).

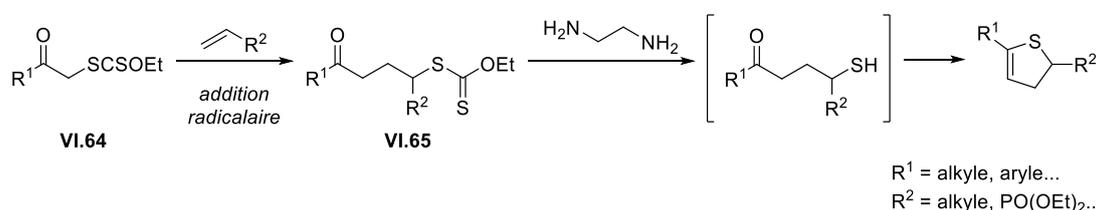


Schéma VI.30 – Synthèse d'un 2,3-dihydrothiophène par aminolyse d'un xanthate

Plus récemment, des 2,3-dihydrothiophènes ont été préparés à partir de xanthates par une réaction de Chugaev.⁹ Pour se faire, le xanthate de *O*-(*sec*-butyle) a été employé. L'adduit **VI.66** est chauffé à 200 °C dans l'éther de diphényle (Schéma VI.31). Ces conditions provoquent l'élimination de 2-butène et d'une molécule d'oxysulfure de carbone, résultant en l'obtention du thiolate **VI.67** qui cyclise spontanément pour donner le 2,3-dihydrothiophène **VI.68**.^{17b}

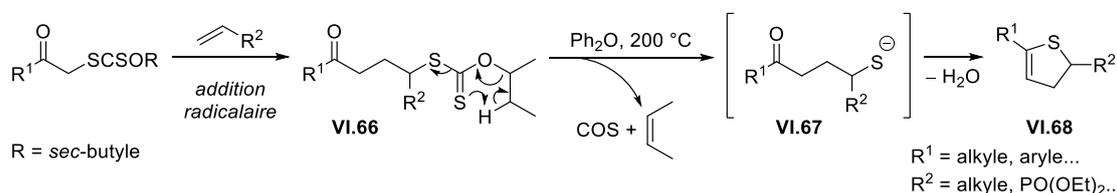


Schéma VI.31 – Synthèse d'un 2,3-dihydrothiophène par une réaction de Chugaev

³⁶ (a) J. Boivin, L. Ramos, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6877. (b) Boutillier. (c) Pothier.

³⁷ K. Mori, Y. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 4170.

Les dihydrothiophènes, quelle que soit la méthode pour les obtenir peuvent être employés pour accéder à des diènes. En effet, ils peuvent être oxydés en sulfolènes qui sont connus pour être des précurseurs de butadiènes³⁸ via une réaction chélotropique comme définie par Woodward et Hoffman (Schéma VI.32).³⁹



Schéma VI.32 – Réaction chélotropique – Equilibre entre le sulfolène et le butadiène

Cette stratégie a donc été adoptée au laboratoire pour la synthèse de diènes 1,3 à partir des 2,3-dihydrothiophènes VI.68. L'oxydation du dihydrothiophène peut être effectuée *in situ* lors de sa formation par l'une ou l'autre méthode avec de l'acide métachloroperbenzoïque (*m*CPBA).^{17b,40} La double liaison du sulfolène VI.69 peut migrer en conditions basiques pour conduire à son isomère VI.70. La réaction étant faite au reflux du cyclohexane, le sulfolène VI.70 perd alors une molécule de dioxyde de soufre par réaction chélotropique pour former le diène 1,3 VI.71. Une application notable consiste en la synthèse de diènes silylés comme le composé VI.70c (Schéma VI.33).

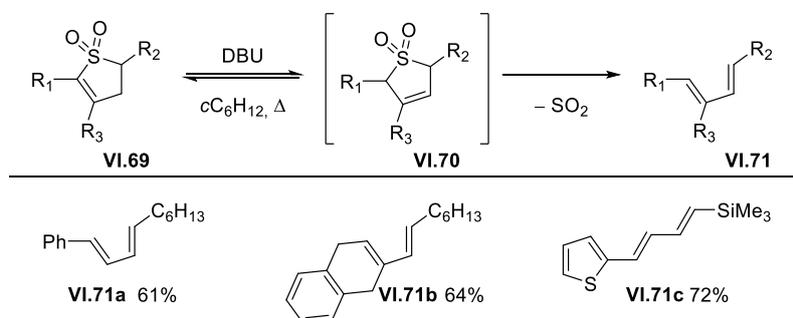


Schéma VI.33 – Synthèse de diènes 1,3 à partir de sulfolènes

Forts de ces succès, nous avons envisagé de développer une nouvelle méthode pour accéder à partir des mêmes substrats à des diènes 1,4 cette fois-ci.

³⁸ H. Staudinger, B. Ritzenthaler, *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1935**, 68, 455.

³⁹ R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781.

⁴⁰ M. Lusinch, T. V. Stanbury, S. Z. Zard, *Chem. Commun.* **2002**, 1532.

3.1 Réduction de vinylsulfones

Le projet est parti de l'observation que les sulfolènes **VI.69** présentent un motif vinylsulfone. La désulfonylation de ces composés a été amplement étudiée par le passé en relation avec la réaction d'oléfination de Julia-Lythgoe.⁴¹

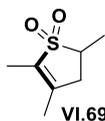


Figure VI.2 – Reconnaissance d'un motif vinylsulfone dans les sulfolènes

En effet, le Pr Marc Julia a montré que l'amalgame de sodium employé initialement pour effectuer la désulfonylation peut être remplacé, entre autres, par le dithionite de sodium en milieu basique, qui permet une réduction stéréospécifique des vinylsulfones *E* ou *Z* (Schéma VI.34).⁴²

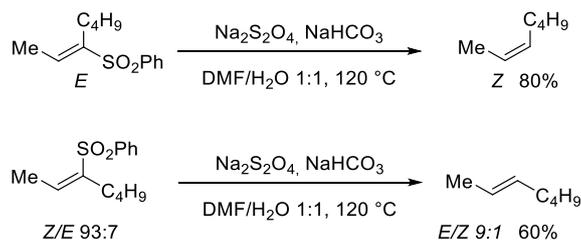


Schéma VI.34 – Désulfonylation stéréospécifique de vinylsulfones avec le dithionite de sodium

Le mécanisme proposé par Julia pour expliquer ce phénomène⁴³ implique une addition *syn* de type Michael d'un anion sulfoxylate HSO_2^- , résultant de la dismutation du dithionite en présence d'eau (Schéma VI.35). Il a pu démontrer que cette première étape est bien stéréospécifique, l'élimination doit donc également l'être. Julia a proposé pour cela deux voies. La première correspond à une élimination *anti* (**voie a**) qui mènerait directement au produit désiré. Une seconde hypothèse implique le passage par une β -sultine **VI.72** qui est

⁴¹ M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4833.

⁴² (a) J. Bremner, M. Julia, M. Launay, J.-P. Stacino, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3265. (b) M. Julia, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 763.

⁴³ M. Julia, H. Lauron, J.-P. Stacino, J.-N. Verpeaux, Y. Jeannin, Y. Dromzee, *Tetrahedron* **1986**, 42, 2475.

connue pour subir une extrusion stéréospécifique d'une molécule de dioxyde de soufre et donner ainsi des oléfines avec rétention de configuration (**voie b**).⁴⁴

Au laboratoire, nous proposons une dernière option qui aurait pour intermédiaire l'épisulfone **VI.73** qui peut également perdre une molécule de dioxyde de soufre et donner ainsi l'oléfine attendue (**voie c**).⁴⁵

Cette dernière voie probable nous a conduits à imaginer une réaction en cascade qui pourrait avoir lieu en partant des sulfolènes **VI.69**.

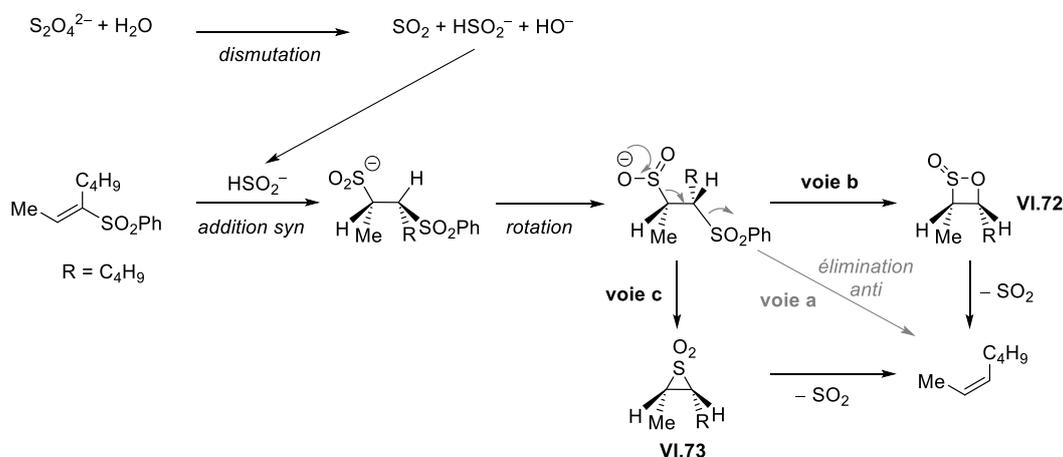


Schéma VI.35 – Mécanisme de la désulfonation proposé par Julia (voies a et b) et par le laboratoire (voie c)

3.2 Principe général

Notre idée était d'introduire un groupe partant en position allylique sur l'oléfine de départ. Ainsi, en ayant recours aux conditions décrites précédemment, nous aurions accès à un sulfolène **VI.74** présentant un groupe partant en position α (Schéma VI.36).

Traité par le dithionite de sodium et supposant un mécanisme passant par une episulfone, une réaction en cascade pourrait alors avoir lieu. En effet, la formation de l'épisulfone **VI.75** entraînerait la rupture de la liaison C-S pour donner un sulfinate qui pourrait lui-même attaquer le groupe partant et ainsi conduire à une deuxième episulfone. Par

⁴⁴ F. Jung, N. K. Sharma, T. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3420.

⁴⁵ A. P. Dishington, R. E. Douthwaite, A. Mortlock, A. B. Muccioli, N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 323.

chauffage, le produit formé **VI.76** perdrait deux molécules de dioxyde de soufre et donnerait ainsi accès au diène 1,4 **VI.77**.

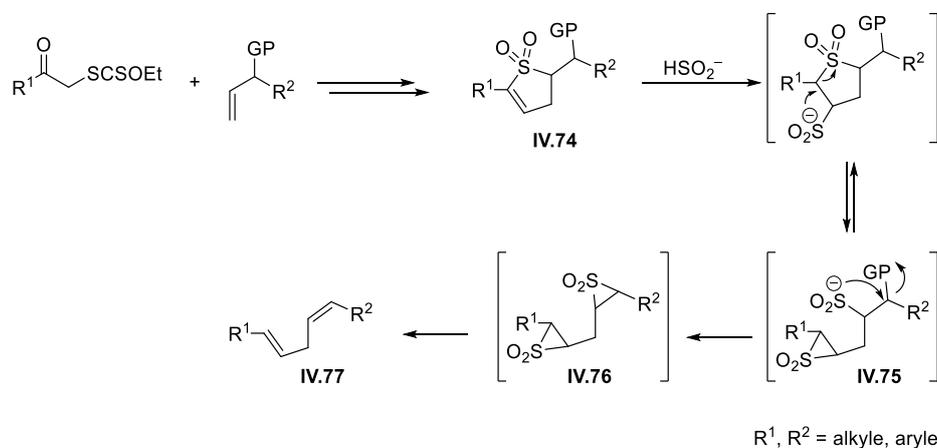


Schéma VI.36 – Cascade réactionnelle envisagée pour la synthèse de diènes 1,4 à partir du sulfolène

3.3 Résultats préliminaires

Afin de vérifier notre hypothèse de travail, un substrat a été préparé par addition radicalaire du xanthate de *O*-isopropyle **VI.78** sur le pivalate d'oct-1-en-3-yle puis élimination de Chugaev suivi *in situ* de l'oxydation du dihydrothiophène en sulfolène **VI.79** (Schéma VI.37).

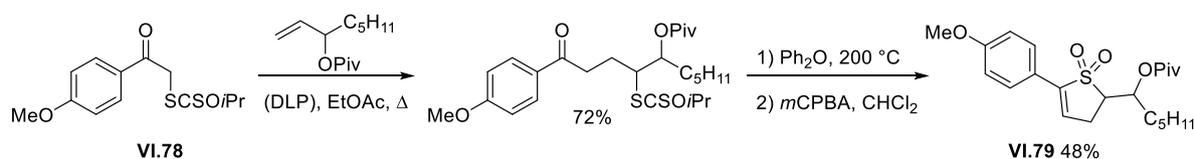


Schéma VI.37 – Synthèse du sulfolène **VI.79**

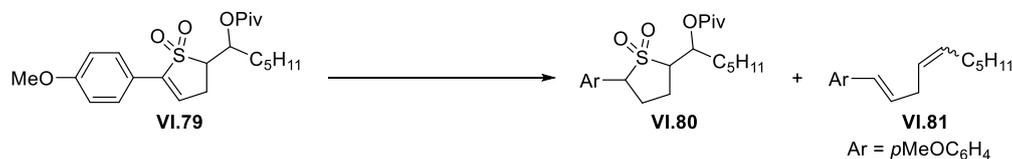
Avec ce substrat en main, l'étude de la désulfonation a pu être engagée. Seuls les résultats les plus parlants seront décrits ici.

Dans toutes les réactions, le produit majoritaire s'est avéré être le sulfolane **VI.80**, correspondant à la simple réduction de la double liaison (Tableau VI.6).

Néanmoins, même si les premiers tests se sont avérés infructueux (Tableau VI.6, entrées 1–2), il a été possible d'observer des traces de l'oléfine **VI.81** en diminuant la quantité

d'agent réducteur (Tableau VI.6, entrée 3). Une addition par portions au cours de la réaction semble également favoriser l'apparition de l'oléfine (Tableau VI.6, entrée 4).

Tableau VI.6 – Essais pour la désulfonylation en cascade



Entrée	Système réducteur	Solvant	T (°C)	Temps	VI.80	VI.81
1 ⁴⁶	Na ₂ S ₂ O ₃ (15 éq.), NaHCO ₃ (30 éq.)	EtOH/H ₂ O 1:1	90 °C	5 h	15% ^a	–
2 ⁴²	Na ₂ S ₂ O ₃ (15 éq.), NaHCO ₃ (30 éq.)	DMF/H ₂ O 1:1	Reflux	11 h	majoritaire ^b	–
3 ⁴⁷	Na ₂ S ₂ O ₃ (4 éq.), NaHCO ₃ (6 éq.)	EtOH/H ₂ O 1:1	90 °C	7 h	majoritaire ^b	traces ^b
4	Na ₂ S ₂ O ₃ (10 éq.) ^c , NaHCO ₃ (30 éq.)	DMF/EtOH/H ₂ O 1:1:1	100 °C	19 h	4 ^b	: 1 ^b

a) produit isolé b) observations faites en RMN¹H du brut réactionnel c) additionné par portions

Un autre réducteur a également été considéré : le dioxyde de thiourée (**VI.82**, Figure VI.3). En effet, celui-ci a été employé comme réducteur sélectif pour certains composés carbonylés.⁴⁸

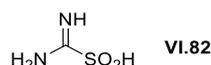


Figure VI.3 – Structure du dioxyde de thiourée

En particulier, il a été montré au laboratoire que les groupements sulfone et énone du stéroïde **VI.83** peuvent être réduits sélectivement par le dioxyde de thiourée en présence de cétones.⁴⁹

⁴⁶ A. Porta, S. Re, G. Zanoni, G. Vidari, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3989.

⁴⁷ A. B. Holmes, G. R. Pooley, *Tetrahedron* **1992**, 48, 7775.

⁴⁸ (a) R. B. dos Santos, T. J. Brocksom, U. Brocksom, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 745. (b) K. Nakagawa, K. Minami, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 343. (c) S. Sambher, C. Baskar, R. S. Dhillon, *Synth. Commun.* **2008**, 38, 2150.

⁴⁹ M.G. Braun. Résultats non publiés.

Le mécanisme de la réaction n'est, à ce jour, pas connu mais ce réducteur se comportant de manière similaire au dithionite de sodium, nous avons envisagé de l'employer dans notre étude. Les mêmes conditions réactionnelles ont donc été testées.

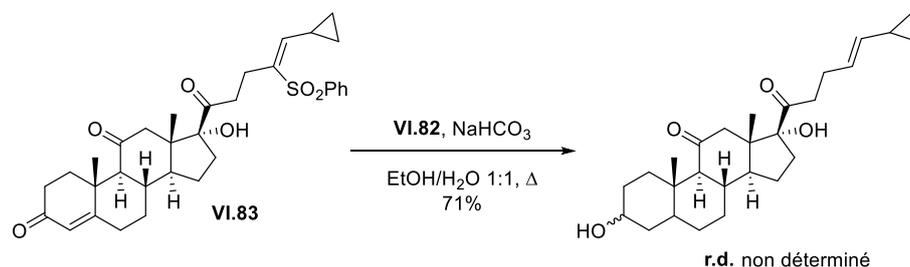
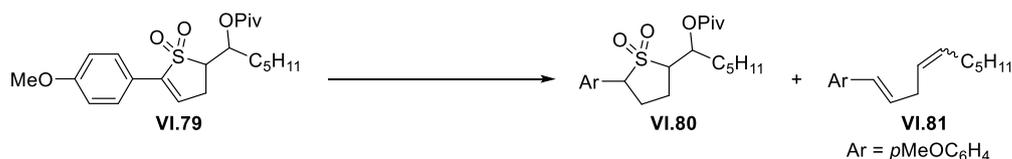


Schéma VI.38 – Réduction chimiosélective du stéroïde VI.83 par le dioxyde de thiourée

De manière intéressante, l'oléfine VI.81 a pu être obtenue avec un rendement de 12%, bien que le produit majoritaire reste également le sulfolane VI.80 (Tableau VI.7, entrée 1). Les autres conditions testées, en changeant le solvant, la température de réaction ou le temps de réaction n'ont malheureusement pas permis d'obtenir un ratio oléfine/sulfolane supérieur à 3:1 (Tableau VI.7, entrées 1–5). Une élévation de température semble accélérer la réaction (Tableau VI.7, entrée 4), mais la dégradation du milieu réactionnel est également accélérée.

Tableau VI.7 – Essais pour la désulfonylation en cascade



Entrée	Système réducteur	Solvant	T (°C)	Temps	VI.80	VI.81
1	VI.82 (15 éq.), NaHCO ₃ (30 éq.)	EtOH/H ₂ O 1:1	90 °C	7 h	3 (16%) ^a	: 1 (12%) ^a
2	VI.82 (15 éq.), NaHCO ₃ (30 éq.)	DMF/H ₂ O	Reflux	2 h	5 ^b	: 1 ^b
3	VI.82 (15 éq.), NaHCO ₃ (30 éq.)	EtOH/H ₂ O 1:1	50 °C	2 h	majoritaire ^b	–
4	VI.82 (15 éq.), NaHCO ₃ (30 éq.)	DMSO/H ₂ O 1:1	140 °C	45 min	4 ^b	: 1 ^b
5	VI.82 (12 éq.) ^c , NaHCO ₃ (30 éq.)	DMF/EtOH/H ₂ O 1:1:1	100 °C	23 h	7 ^b	: 1 ^b

a) rendements isolés b) observations faites en RMN ¹H du brut réactionnel c) additionné par portions

D'autres agents réducteurs, employés par le passé dans des réactions de désulfonation⁵⁰ ont été testés, comme le zinc,⁵¹ l'amalgame de sodium,⁴¹ le magnésium en présence de chlorure de mercure(II)⁵² ou le tellure en présence de rongalite.⁵³ Aucune de ces solutions n'a donné de résultats concluants, le sulfolène **VI.79** ne réagissant pas dans ces conditions.

Ainsi, l'oléfine **VI.81** a pu être obtenue mais avec un rendement faible. Plusieurs raisons peuvent être avancées.

Tout d'abord, les conditions testées ont le plus souvent été rapportées pour des sulfones vinyliques aromatiques et non aliphatiques comme c'est le cas de notre substrat. Des conditions réductrices plus fortes sont peut-être nécessaires pour effectuer la transformation désirée.

En outre, d'après le mécanisme discuté plus haut pour le dithionite de sodium, la sulfone doit pouvoir se placer en *anti* par rapport au sulfinatate par une rotation autour de la liaison C–C. Cette liaison étant intracyclique, la rotation est plus difficile et la barrière énergétique pour former l'épisulfone est plus importante. Ainsi, en présence d'un agent réducteur, le produit majoritaire correspond au sulfolane **VI.80**.

Une compréhension plus approfondie du mécanisme de la réduction est probablement nécessaire pour pouvoir mener à bien ce projet et mieux appréhender les effets de la température, des solvants et de la concentration en agent réducteur. Pour le moment il est en effet impossible de détacher une tendance globale pour chaque paramètre des expériences réalisées.

⁵⁰ Pour une revue sur les réactions de désulfonation, voir : C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547.

⁵¹ J. Zhang, E. A. Polishchuk, J. Chen, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9140.

⁵² G. Hyeong Lee, E. Bok Choi, E. Lee, C. Siek Pak, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4541.

⁵³ S. Díaz, J. Cuesta, A. González, J. Bonjoch, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7400.

Avec cette partie, nous avons souhaité discuter des applications potentielles des adduits de la chimie radicalaire des xanthates. En effet, non seulement cette chimie est un outil puissant pour la création de liaisons C–C mais elle permet également d'accéder à des structures originales dont les applications sont encore inexplo­rées et permettent de laisser libre cours à l'imagination.

En particulier, nous avons cherché à développer des réactions en cascade qui tirent profit de l'introduction d'une liaison C–S sur les adduits.

L'étude d'un réarrangement de thia-Brook [1,2] radicalaire couplé à une réaction d'allylation afin de créer une nouvelle liaison C–C a permis d'observer le produit **VI.22** (Schéma VI.39). Le réarrangement prévu a donc bien lieu. Malheureusement, une dégradation importante du milieu réactionnel et des équilibres difficiles à déplacer dans le sens du produit réarrangé sont des problèmes qu'il reste encore à surmonter.

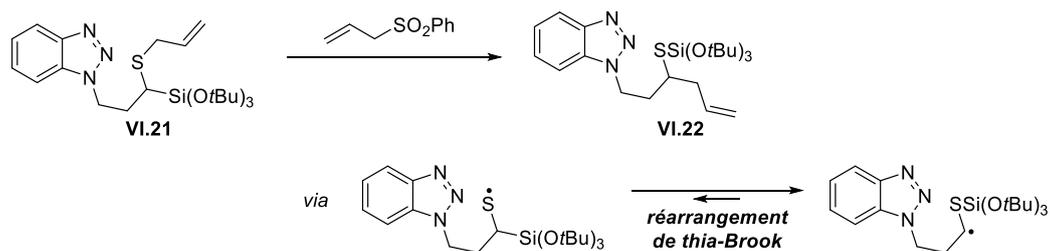


Schéma VI.39 – Réarrangement du produit allylé **VI.21** via un réarrangement de thia-Brook radicalaire

De même, la séquence de réarrangements où une réaction sigmatropique [2,3] est déclenchée par un réarrangement de Brook [1,4] a été envisagée (Schéma VI.40a). Celle-ci n'a cependant pas encore pu être observée et une étude plus approfondie du réarrangement sigmatropique [2,3] à partir du produit **VI.56** a été amorcée (Schéma VI.40b).

Pour l'instant, seul le dimère **VI.60** a pu être obtenu avec le TBAF comme donneur d'ions fluorures. Une étude plus approfondie, en particulier des réactifs fluorés, apparaît comme nécessaire, le TBAF étant certainement trop hygroscopique pour réaliser cette transformation proprement.

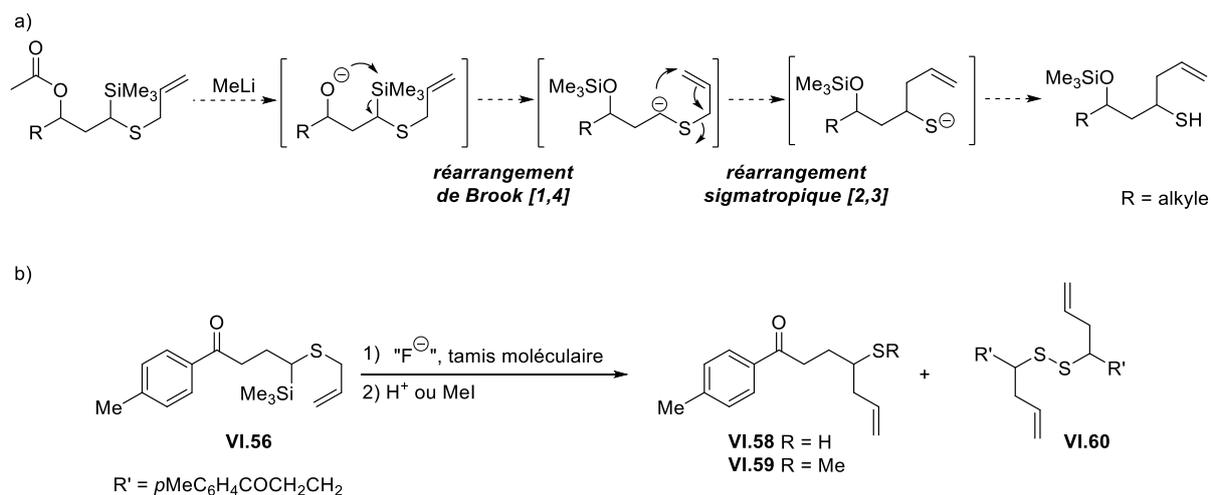


Schéma VI.40 – (a) Séquence de réarrangement envisagée mais non observé pour le moment (b) Réarrangement sigmatropique [2,3] étudié dans un second temps

Enfin, l'étude de la réduction des sulfolènes par le dithionite de sodium ou le dioxyde de thiourée a permis d'observer le diène 1,4 **VI.81** (Schéma VI.41). Une étude plus approfondie du mécanisme de la réaction de désulfonylation semble nécessaire pour mieux appréhender cette transformation et comprendre l'influence des différents paramètres. Le diène 1,4 désiré **VI.81** a néanmoins été synthétisé avec un rendement de 12% en présence de dioxyde de thiourée.

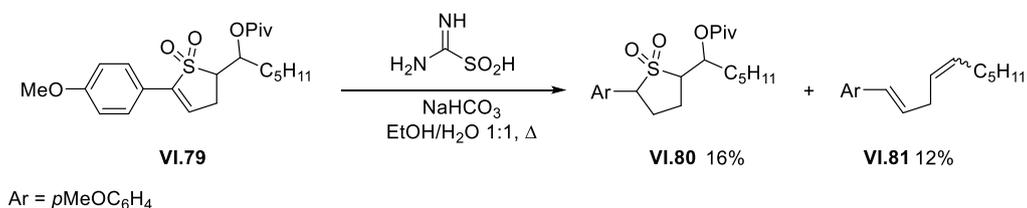


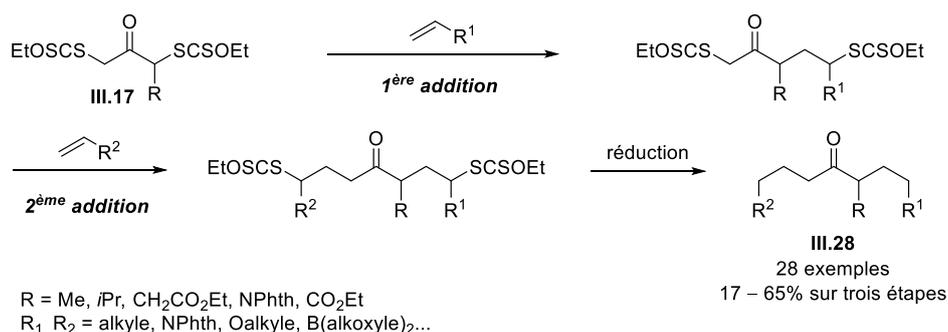
Schéma VI.41 – Désulfonylation du sulfolène **VI.79** avec le dioxyde de thiourée

Bien qu'elles soient encore au stade embryonnaire, les réactions en cascade pour la synthèse d'oléfines décrites dans ce chapitre permettent d'avoir un aperçu des applications envisageables des adduits. Aucune de ces méthodes n'a pour le moment été optimisée mais des résultats encourageants sont observés et de nombreuses questions restent ouvertes.

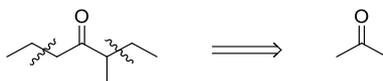
Conclusion

Les travaux discutés dans ce manuscrit s'inscrivent dans le domaine plus général de la chimie radicalaire et en particulier dans le cadre de la chimie par transfert de groupement xanthate. En conditions radicalaires, la capacité de ce groupement à réguler finement la réaction, grâce à de faibles différences de stabilité des espèces réactives, autorise la formation sélective de liaisons C–C en conditions douces et neutres.

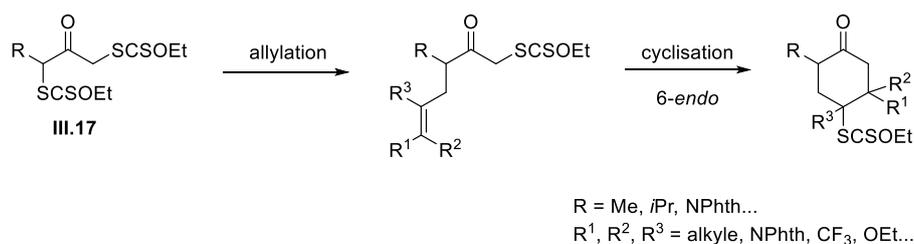
Ce contrôle fin des cinétiques mises en jeu a été tout particulièrement éprouvé dans le premier projet de cette thèse (**Chapitre III**). En jouant sur les différences de stabilité des radicaux impliqués dans la réaction, cette technologie a en effet permis la dialkylation bidirectionnelle de cétones symétriques. A partir de dixanthates de type **III.17**, les cétones polyfonctionnalisées **III.28** ont alors pu être obtenues en seulement trois étapes. Il a même été montré que cette séquence réactionnelle peut être effectuée en une seule étape, moyennant quelques adaptations.



Cette approche apporte de nouvelles solutions pour la synthèse totale en particulier, permettant ainsi d'envisager une nouvelle analyse rétrosynthétique pour les cétones non symétriques. Les déconnexions de part et d'autre de la cétone devenant possibles sans avoir recours à des groupes protecteurs pour nombre de fonctions polaires, cette réaction pourrait être amenée à simplifier des synthèses totales.

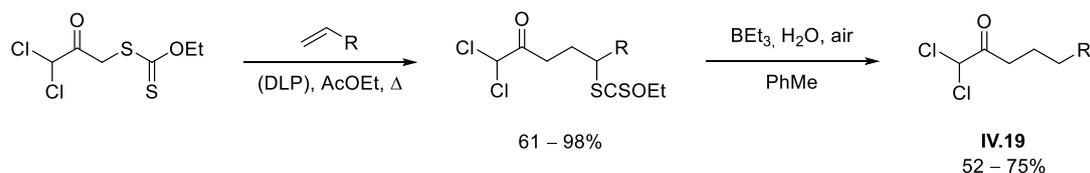


La synthèse de cyclohexanones polysubstituées à partir de ces dixanthates a également été évoquée. Bien qu'une optimisation des conditions réactionnelles et un choix judicieux d'agents allylants soient encore nécessaires, cette réaction combinant une réaction d'allylation et une cyclisation radicalaires donne des résultats préliminaires encourageants.

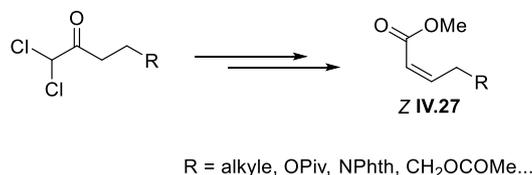


La chimie radicalaire des xanthates a également apporté une solution pour la synthèse des *gem*- α -dichlorocétone polyfonctionnalisées (**Chapitre IV**). Ce motif étant très sensible aux conditions basiques, son incorporation sur des molécules restait jusqu'alors limitée aux composés simples. Notre système a permis de préparer de nombreuses molécules du type **IV.19** portant ce groupement, malgré sa fragilité.

Une étude plus approfondie de la déxanthylation radicalaire a néanmoins été nécessaire, le motif *gem*- α -dichlorocétone se dégradant dans les conditions traditionnellement utilisées. Le complexe triéthylborane-eau a permis de réaliser cette transformation et le champ d'application de la réaction est encore en cours d'investigation.



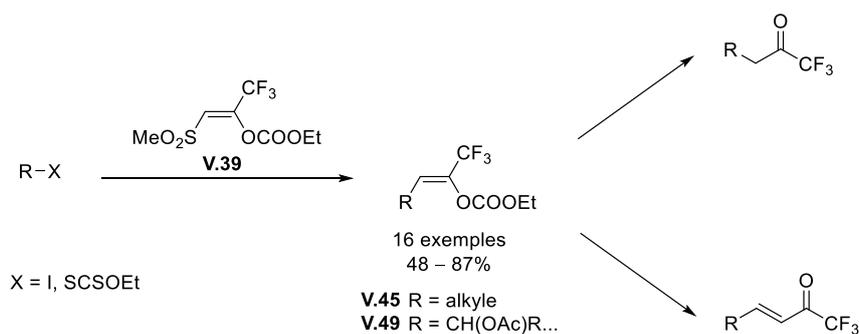
Grâce à cet accès simple à ces dérivés, il a été possible d'étudier plus en détail leur réarrangement de Favorskii donnant accès sélectivement à des oléfines de configuration *Z*. La réaction procédant dans des conditions douces, de nombreux dérivés du type **IV.27** ont pu être fabriqués.



D'autres applications de ces composés comme la synthèse d'hétérocycles sont également envisageables et sont étudiées conjointement avec la déxanthylation radicalaire.

Une réaction de vinylation radicalaire pour la synthèse de cétones trifluorométhylées a aussi été étudiée (**Chapitre V**). Cette méthode, permettant d'introduire le synthon

$-\text{CH}_2\text{COCF}_3$ sous forme protégée, vient enrichir le panel de stratégies disponibles pour la préparation de ces dérivés fluorés. En effet, le xanthate introduisant le même synthon a déjà été développé dans notre groupe. Ici, il est incorporé grâce à l'autre partenaire de la réaction radicalaire, l'oléfine **V.39**. Cette stratégie a conduit à la formation de dérivés trifluorométhylés qui peuvent ensuite être déprotégés pour récupérer la cétone, voire une énone si l'adduit comporte un groupe partant et ce en une seule étape.

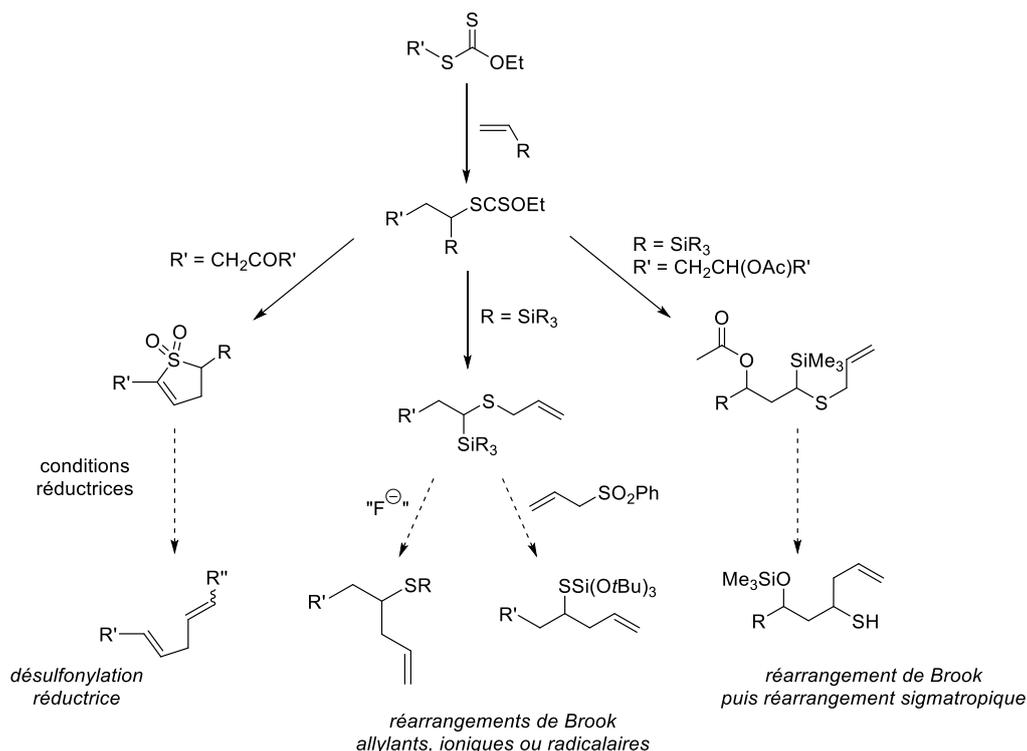


De nombreuses applications de ces composés pourraient être également envisagées, comme la synthèse d'hétérocycles azotés directement à partir des carbonates d'énol. De plus, cette stratégie permettant d'introduire un synthon fluoré sur des molécules assez sophistiquées, elle pourrait trouver son utilité dans les études pharmaceutiques ou agrochimiques.

Enfin, des études exploratoires pour le développement de nouvelles réactions ont été réalisées sur les adduits radicalaires (**Chapitre VI**). Nous nous sommes particulièrement intéressés à la formation de dérivés insaturés. La réaction radicalaire permet d'accéder à des structures telles que les sulfolènes ou des thioéthers allyliques.

Les premiers peuvent être considérés comme des précurseurs de diènes 1,4 s'ils sont soumis à une désulfonylation réductrice. Les thioéthers allyliques silylés sont quant à eux intéressants car, par réarrangement de Brook ionique ou radicalaire, ils pourraient permettre de développer de nouvelles réactions d'allylation et conduire ainsi à la formation de liaison C–C.

Lors de notre étude, la faisabilité de ces réarrangements a été déterminée. Néanmoins, les résultats restent encore embryonnaires et une optimisation plus approfondie des conditions réactionnelles est nécessaire.



Ces travaux ont donc abouti au développement de nouvelles réactions, en particulier pour la synthèse de cétones. Ils apportent de nouveaux arguments en faveur de l'efficacité de la chimie radicalaire des xanthates pour l'élaboration de structures complexes. La variété des structures décrites dans ce manuscrit n'est qu'un exemple infime de ce qui peut être obtenu par cette méthode très générale et déroutante de simplicité.

La chimie radicalaire, bien que souvent délaissée, permet donc de résoudre des problèmes qui peuvent être difficilement surmontables par la chimie ionique classique. Les radicaux, quand ils sont contrôlés par des systèmes comme celui des xanthates, peuvent donc être des outils puissants de synthèse, faciles à mettre en œuvre, contrairement à des idées reçues. Espérons qu'avec les développements actuels, ils pourront être peu à peu réhabilités aux yeux de la communauté des chimistes organiciens.

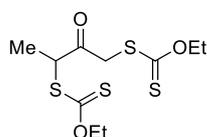
Partie Expérimentale

Table of content

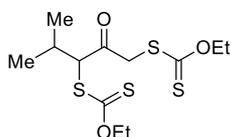
I. Summary of Described Molecules	259
II. General considerations	267
II.1 Abbreviations	267
II.2 General Techniques	268
II.3 Some remarks	267
III. Alkylation of Non Symmetrical Ketones	271
III.1 General procedures	271
III.2 Synthesis of dixanthates III.17	273
III.3 Access to dixanthates III.26	277
III.4 Synthesis of adducts III.27	290
III.5 Formally dialkylated ketones III.28	298
III.6 Pyrrole's synthesis	314
III.7 Synthesis of an alkyne	316
IV. Alkylation of <i>gem</i>-α-Dichloroketones	319
IV.1 General procedures	319
IV.2 Xanthates IV.14 and IV.18	321
IV.3 Radical additions	323
IV.4 Ozonolysis	339
IV.5 Favorskii rearrangement	343
IV.6 Dienes	353
IV.7 Reduction with $H_2O \cdot BEt_3$	354
V. Synthesis of Trifluoromethylketones Saturated and α,β-Unsaturated	359
V.1 General procedures	359
V.2 Synthesis of olefin V.39	361
V.3 Preparation of substrates	362
V.4 Vinylation reaction	377
V.5 Towards ketones and enones	394

I. Summary of Described Molecules

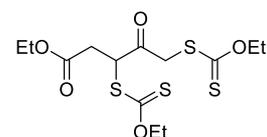
Chapter III – Alkylation of Non Symmetrical Ketones¹



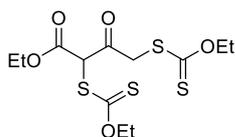
III.17a, p 273



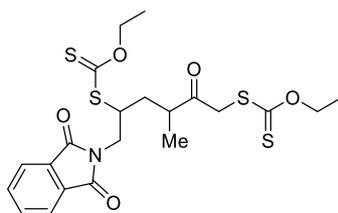
III.17b, p 274



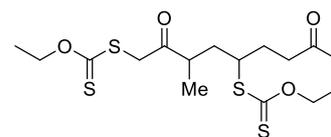
III.17d, p 275



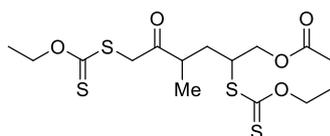
III.17e, p 276



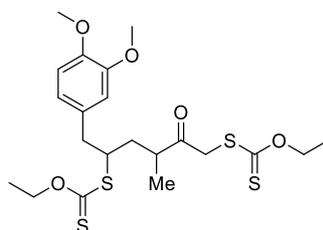
III.26a, p 277



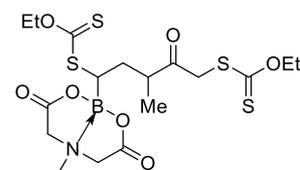
III.26b, p 278



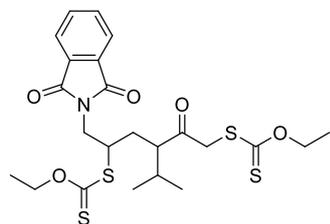
III.26c, p 279



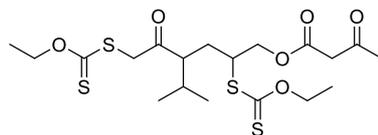
III.26f, p 280



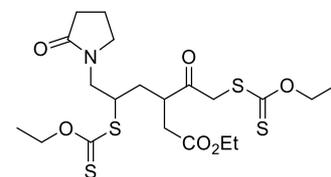
III.26g, p 281



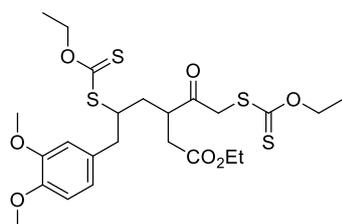
III.26h, p 282



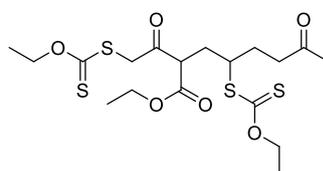
III.26i, p 283



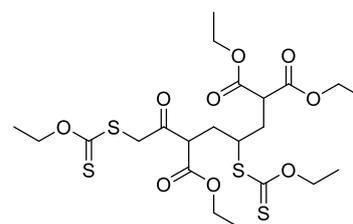
III.26j, p 284



III.26k, p 285

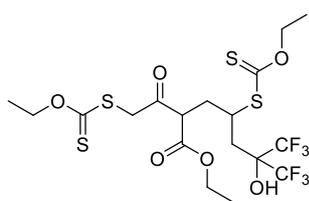


III.26q, p 286

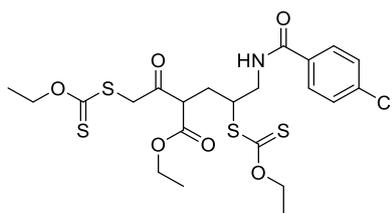


III.26r, p 287

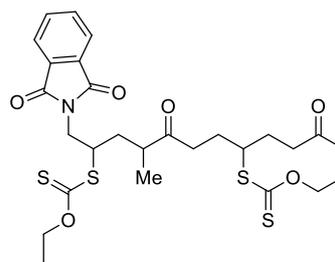
¹ Compounds III.26d,e,l-p,u, III.27a,b,h,i,p-v, ab and III.28a,b, h,i,p-v, ab have been prepared by Dr. Qiang Liu. For an exhaustive experimental part, see: L. Anthore-Dalio, Q. Liu, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8404.



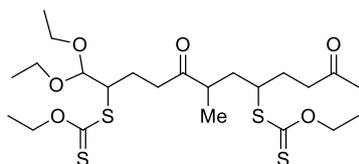
III.26s, p 288



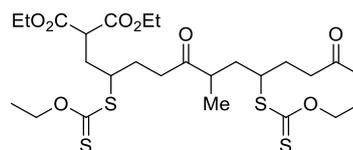
III.26t, p 289



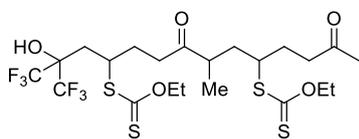
III.27c, p 290



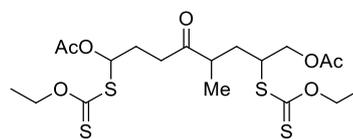
III.27d, p 290



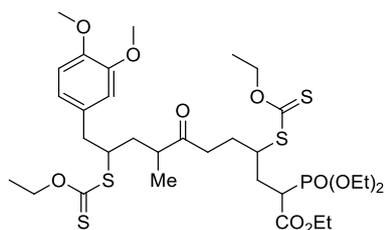
III.27e, p 291



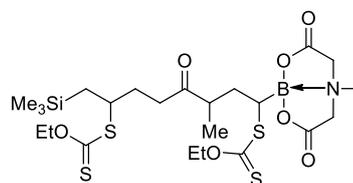
III.27f, p 291



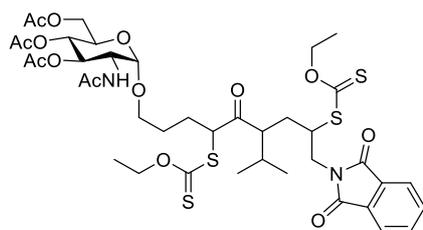
III.27g, p 292



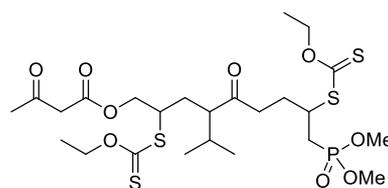
III.27j, p 292



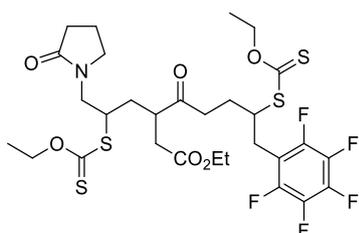
III.27k, p 293



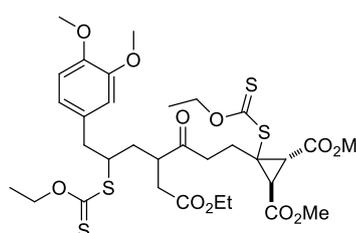
III.27l, p 293



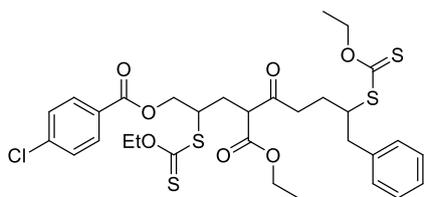
III.27m, p 294



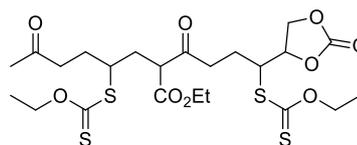
III.27n, p 294



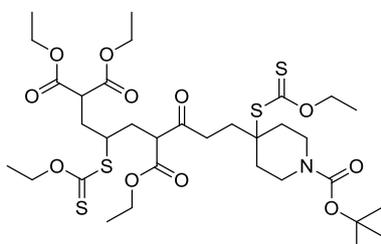
III.27o, p 295



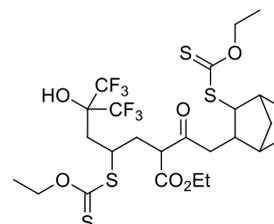
III.27w, p 295



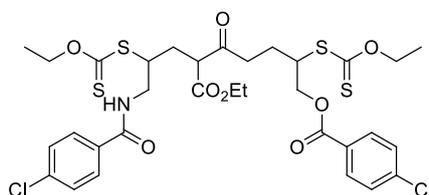
III.27x, p 296



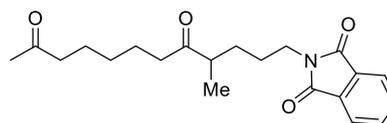
III.27y, p 296



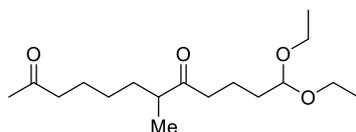
III.27z, p 297



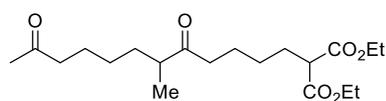
III.27aa, p 297



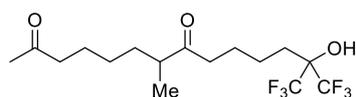
III.28c, p 298



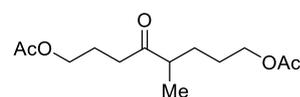
III.28d, p 299



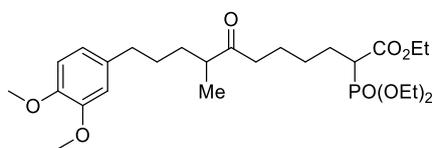
III.28e, p 300



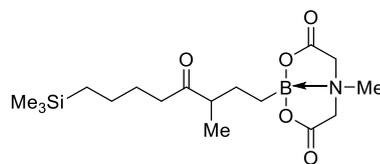
III.28f, p 301



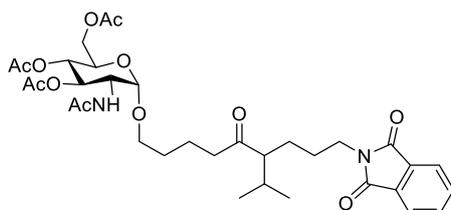
III.28g, p 302



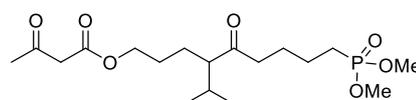
III.28j, p 303



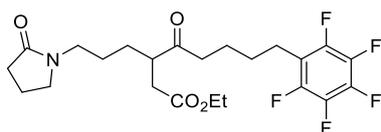
III.28k, p 304



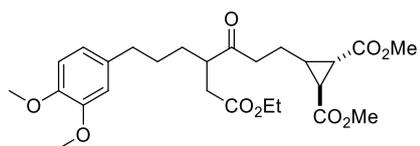
III.28l, p 305



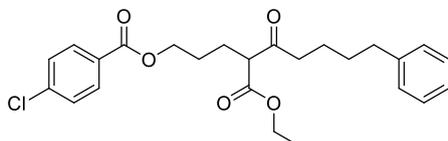
III.28m, p 306



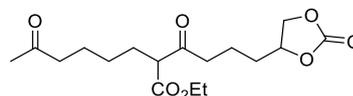
III.28n, p 307



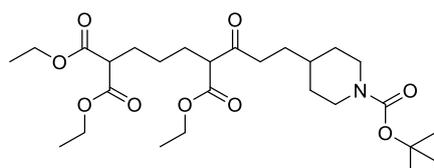
III.28o, p 308



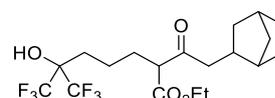
III.28w, p 309



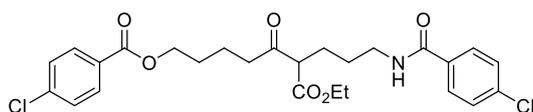
III.28x, p 310



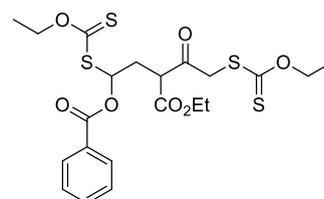
III.28y, p 311



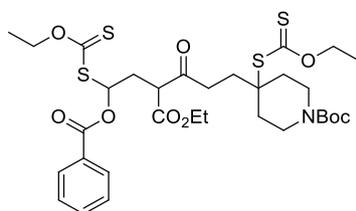
III.28z, p 312



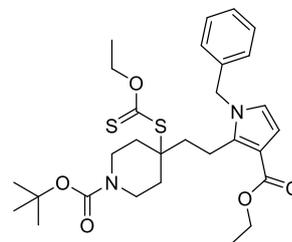
III.28aa, p 313



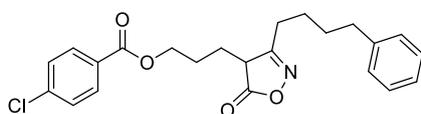
III.33, p 314



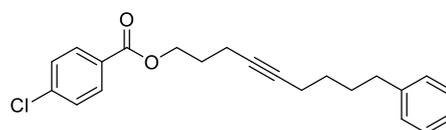
III.34, p 314



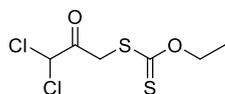
III.35, p 315



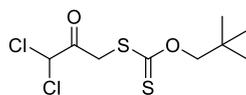
III.37c, p 316



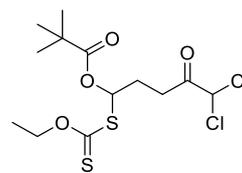
III.42, p 317

Chapter IV – Alkylation of gem- α -Dichloroketones²

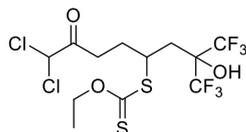
IV.14, p 321



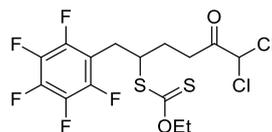
IV.18, p 322



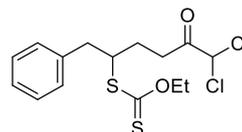
IV.19c, p 323



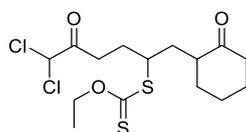
IV.19f, p 324



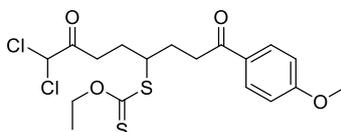
IV.19g, p 325



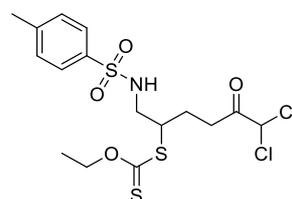
IV.19h, p 326



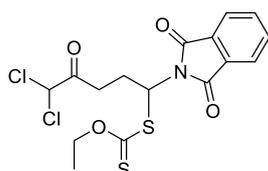
IV.19i, p 327



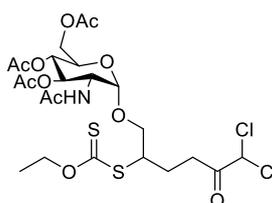
IV.19j, p 328



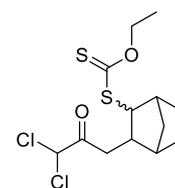
IV.19l, p 329



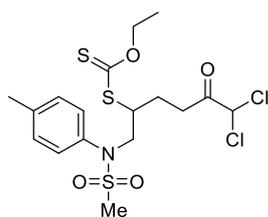
IV.19o, p 330



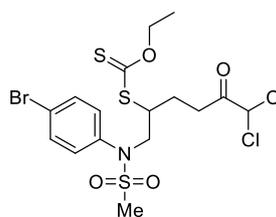
IV.19p, p 331



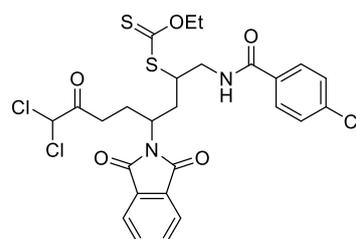
IV.19q, p 332



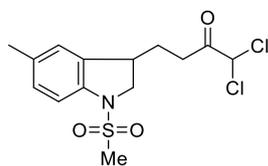
IV.19s, p 333



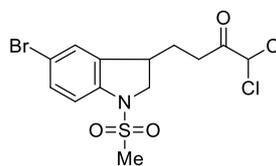
IV.19t, p 334



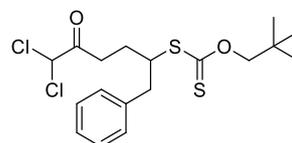
IV.20, p 335



IV.23a, p 336

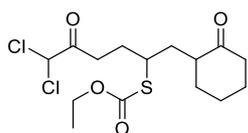


IV.23b, p 337

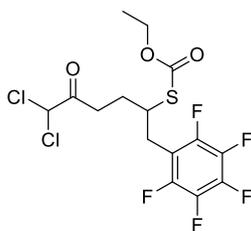


IV.28c, p 338

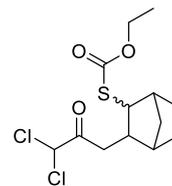
² Compounds IV.17, IV.19a,b,d,e,k,m,n, IV.25, IV.27a–e,g, IV.28a,b, IV.29a,b, IV.30a–d, IV.31a–d and IV.39a,b were prepared either by Dr. Shiguang Li or Dr. Lorenzo V. White. For more information, see: L. Anthore, S. Li, L. V. White, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5320.



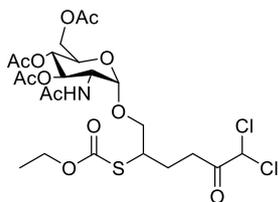
IV.30e, p 339



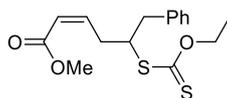
IV.30f, p 340



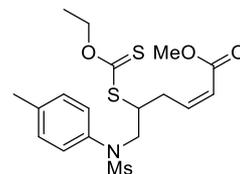
IV.30g, p 341



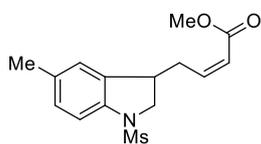
IV.30h, p 342



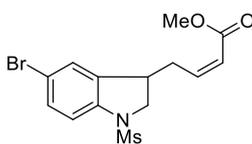
IV.27f, p 343



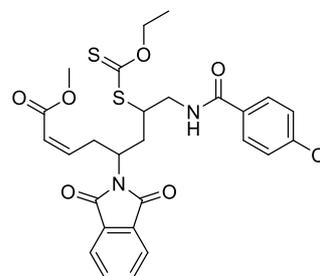
IV.27h, p 344



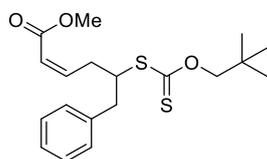
IV.27i, p 345



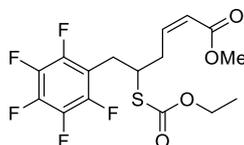
IV.27j, p 346



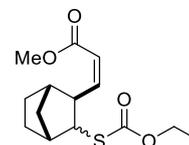
IV.27k, p 347



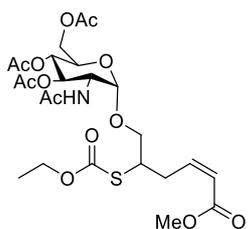
IV.29c, p 348



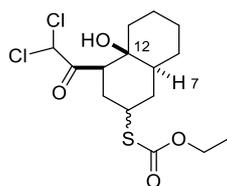
IV.31e, p 349



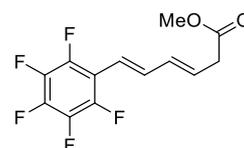
IV.31f, p 350



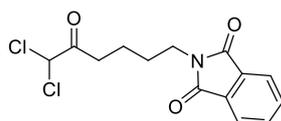
IV.31g, p 351



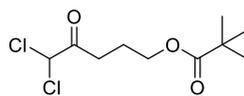
IV.32, p 352



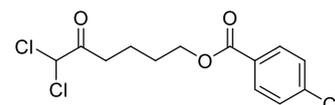
IV.39c, p 353



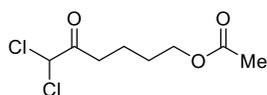
IV.48a, p 354



IV.48b, p 355

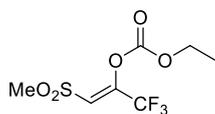


IV.48c, p 356

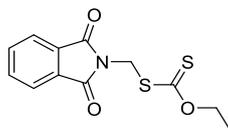


IV.48d, p 357

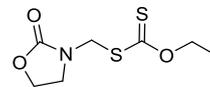
Chapter V – Synthesis of Trifluoromethylketones Saturated and α,β -Unsaturated



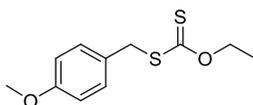
V.39, p 361



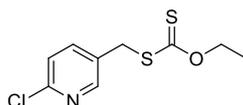
V.44a, p 362



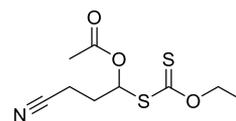
V.44d, p 363



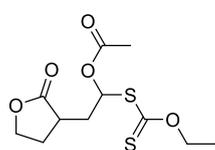
V.44e, p 364



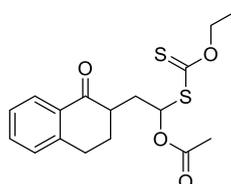
V.44f, p 365



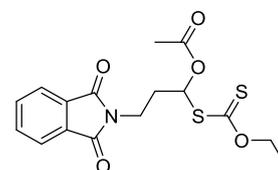
V.46a, p 366



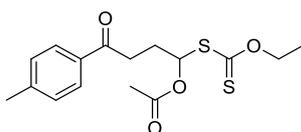
V.46b, p 367



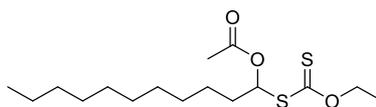
V.46c, p 368



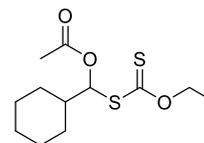
V.46d, p 369



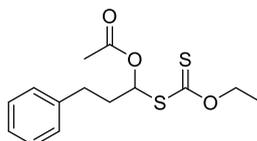
V.46e, p 370



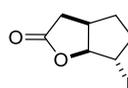
V.46h, p 371



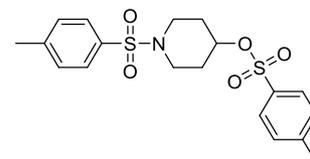
V.46i, p 372



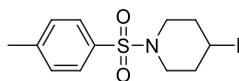
V.46j, p 373



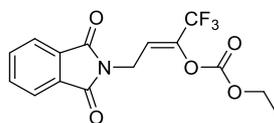
V.50a, p 374



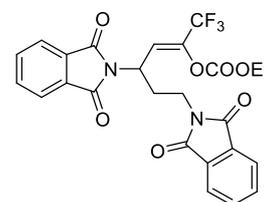
V.50b', p 375



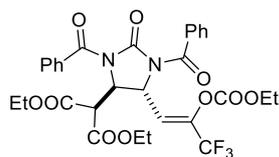
V.50b, p 376



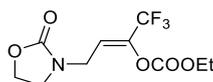
V.45a, p 377



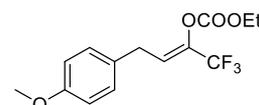
V.45b, p 378



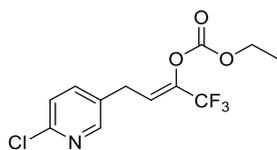
V.45c, p 379



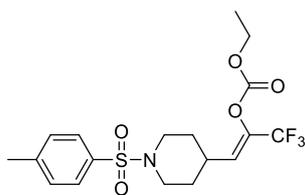
V.45d, p 380



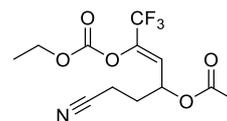
V.45e, p 381



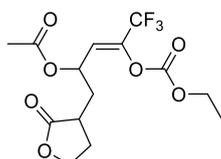
V.45f, p 382



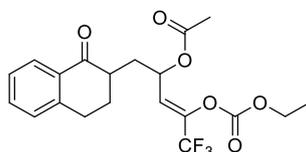
V.40, p 383



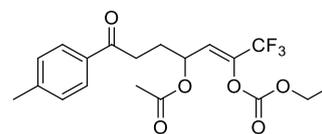
V.49a, p 384



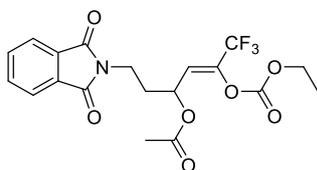
V.49b, p 385



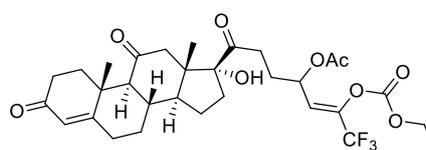
V.49c, p 386



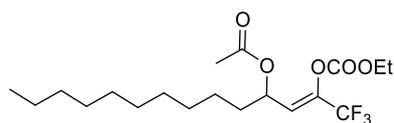
V.49d, p 387



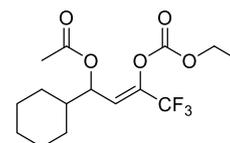
V.49e, p 388



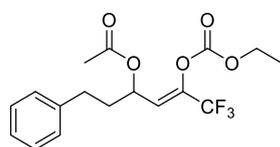
V.49g, p 389



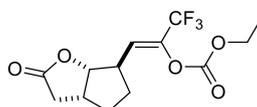
V.49h, p 390



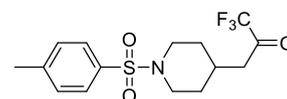
V.49i, p 391



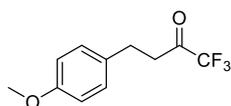
V.49j, p 392



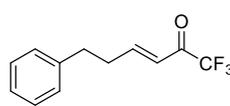
V.51, p 393



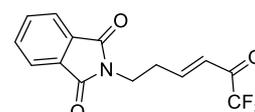
V.55, p 394



V.60, p 395



V.64a, p 396



V.65b, p 397

II. General considerations

Important remarks

In this experimental part, only the molecules prepared during this PhD will be described. Since several collective works have been conducted, this explains why all cited molecules from Chapters III and IV are not described here.

Moreover, only fully characterized molecules are collected there, which means that molecules concerning explorative and ongoing works are not all reported. In particular, molecules cited in Chapter VI are not reported here.

II.1 Abbreviations of the experimental part

A	Ac	acetate
	AIBN	azobisisobutyronitril
B	br.	broad
C	Calcd	calculated
	cm	centimeter
D	d	doublet
	dia	diastereomer
	DLP	dilauroyl peroxide
E	EI ⁺	electron impact ionization
	eq.	equivalent
	Et	ethyl
G	g	gram
H	h	hour
	HRMS	High-Resolution Mass Spectroscopy
	Hz, MHz	Herz, megahertz
I	IR	Infrared
J	<i>J</i>	coupling constant (Hz)
M	m	multiplet, middle
	M	molar
	m.p.	melting point
	MIDA	<i>N</i> -methyliminodiacetate
	min	minutes
	mL, μ L	milliliter, microliter

	mmol	millimole
	mol%	mole percentage
N	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
P	ppm	parts per million
Q	q	quadruplet
S	s	singlet, strong
T	t	triplet
	TLC	Thin Layer Chromatography
W	w	weak
Symbols	°C	degree Celsius

II.2 General Techniques

Purification of reagents and solvents

Reagents and solvents were purchased at reagent grade by commercial suppliers and were used without further purification unless stated otherwise.

Solvents used were of technical quality. When dry solvents were required, they were obtained from a *MBraun* solvent drying system, *MB-SPS-800*.

All non-aqueous reactions were performed in dried glassware under an inert atmosphere by applying a positive pressure of Ar or N₂. Unless stated otherwise, radical reactions were conducted under an N₂ atmosphere.

Chromatography

Reaction monitoring was achieved by thin layer chromatography (TLC) conducted on plates coated with SiO₂ 60 UV₂₅₄ obtained from *Macherey-Nagel* and observed at 254 nm. They were usually stained with a solution of potassium permanganate, anisaldehyde, or phosphomolybdic acid.

Flash chromatography was carried out with SiO₂ (SDS, neutral, 40-60 μm). Eluents are given in parenthesis.

Analytical procedures

¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded on a *Brucker AMX 400* (respectively 400 MHz and 101 MHz) at 23 °C. ³¹P and ¹⁹F NMR spectra were recorded on a *Brucker AMX*

300 (respectively 121 MHz and 282 MHz) at 23 °C. Chemical shift (δ) values are reported in parts per million (ppm), calibrated against solvent residual peaks. Coupling constants (J) are given in Hz, multiplicities are named as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), multiplet or overlapping signals (m) and broad signal (br), solvent is given in parenthesis. All ^1H NMR signals that can be assigned with certainty are identified in the experimental details according to the arbitrary numbering used in the figures. COSY, HSQC, DEPT or HMBC were recorded on a *Brucker AMX 400* and were used for the assignment of ^1H and ^{13}C NMR resonances when required.

Melting points (m.p.) were recorded on a *Stuart SMP40* in an open capillary and were uncorrected.

Infrared spectra (IR) were recorded as solutions in CH_2Cl_2 using NaCl cells on a *Perkin-Elmer Spectrum Two*. Absorption bands are given in wavenumbers $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}), and the relative intensities described as strong (s), middle (m) or weak (w).

High-resolution mass spectra were recorded by electron impact ionization (EI^+) on a *JMS-GCmateII* mass spectrometer. The quoted masses are accurate to ± 5 ppm.

The IUPAC nomenclature and numbering system has been used to name all new compounds using the program *Chemdraw* by *Cambridgesoft*. For describing ^1H and ^{13}C NMR data, the numbering was chosen arbitrarily.

III. Alkylation of Non Symmetrical Ketones¹

III.1 General procedures

General procedure III.A: first radical addition

Typically, dixanthate **III.17** (1.5x mmol) and the olefin (x mmol) were dissolved in EtOAc (1 mL/mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 15 min, and then lauroyl peroxide (DLP) (15 mol%) was added. The reaction mixture was monitored by TLC and DLP (5–10 mol%) was added every hour until the starting olefin was completely consumed. The reaction mixture was then allowed to cool down to room temperature, and volatiles were removed under reduced pressure. Flash chromatography afforded the desired product **III.26**.

General procedure III.B: second radical addition

Typically, dixanthate **III.26** (x mmol) and the olefin (1.5–2x mmol) were dissolved in EtOAc (1 mL/mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 15 min, and then lauroyl peroxide (DLP) (10 mol%) was added. The reaction mixture was monitored by TLC and DLP (5–10 mol%) was added every hour until the starting olefin was completely consumed. The reaction mixture was then allowed to cool down to room temperature, and volatiles were removed under reduced pressure. Flash chromatography afforded the desired product **III.27**.

In some cases, the olefin has also been used as the limiting reagent (see, for example, compound **III.27I**)

General procedure III.C: reduction with Barton's hypophosphorus reagent

Typically, dixanthate (x mmol) was heated at reflux in dioxane (10 mL/mmol) in presence of triethylamine (5.5x mmol), H₃PO₂ (50% in H₂O, 5.3x mmol) for 15 min. Then, AIBN (10 mol%) was added, and the reaction was monitored by TLC. AIBN was then added every 1.5 h until total consumption of the starting material (typically, reaction time is 1.5–3 h). The reaction mixture was cool down to room temperature, and then partitioned between H₂O and EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography afforded the desired compound.

¹ Refers to the molecules described in “Chapitre III”

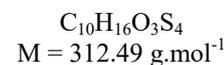
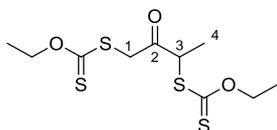
General procedure III.D: reduction with stoichiometric lauroyl peroxide in isopropanol

Typically, dixanthate (x mmol) was heated at reflux in isopropanol (10 mL/mmol) for 15 min. DLP (20 mol%) was then added every 90 min until total conversion of the starting material was detected by TLC. The reaction mixture was then allowed to cool down to room temperature and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography afforded the desired compound.

General procedure III.E: reduction with tris(trimethyl)silane

Typically, dixanthate (x mmol) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 3 mL/mmol) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (2.2 eq.) for 15 min. AIBN (10 mol%) was then added every hour until total conversion of the starting material was detected by TLC (typically after 1 – 2 h). The reaction was then cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography afforded the desired compound.

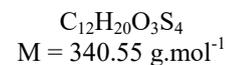
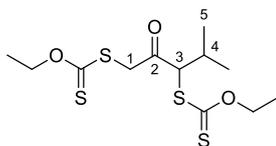
For an example of a one-step procedure, see compound III.28w (p. 309).

III.2 Synthesis of dixanthates **III.17*****O,O'*-Diethyl *S,S'*-(2-oxobutane-1,3-diyl) dicarbonodithioate****III.17a**

Potassium *O*-ethylxanthate (6.73 g, 42.1 mmol) was added to a stirred solution of the corresponding dibromo ketone² (4.36 g, 19.1 mmol) in acetone (95 mL) at 0 °C. After stirring for 2 h under N₂, the solvent was removed under vacuum. Ethyl acetate and H₂O was added. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 80:1) afforded compound **III.17a** (5.25 g, 88%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	δ = 4.58-4.68 (m, 5 H; H-C(3), OCH ₂), 4.28 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1 H; H-C(1)), 4.22 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1 H; H-C(1)), 1.53 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3 H; H-C(4)), 1.37-1.42 ppm (m, 6 H; CH ₃)	
¹³C NMR (101 MHz, CDCl ₃)	δ = 212.9 (C=S), 211.8 (C=S), 199.3 (C(2)), 70.8 (OCH ₂), 70.7 (OCH ₂), 52.6 (C(3)), 43.9 (C(1)), 15.6 (C(4)), 13.6 (CH ₃), 13.5 ppm (CH ₃)	
IR (neat)	$\tilde{\nu}$ = 2981, 1726, 1444, 1223, 1148, 1112, 1050 cm ⁻¹	
HRMS (EI ⁺)	Calcd for [<i>M</i> -C ₃ H ₅ OS ₂] ⁺ C ₇ H ₁₁ O ₂ S ₂ ⁺ : 191.0201	Found 191.0212

² N. De Kimpe, L. D'Hont, L. Mones, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3183.

O,O'*-Diethyl *S,S'*-(4-methyl-2-oxopentane-1,3-diyl) dicarbonodithioate*III.17b**

Potassium *O*-ethylxanthate (1.37 g, 8.53 mmol) was added portionwise to a stirred solution of dibromo ketone **III.19**³ (1.00 g, 3.88 mmol) in acetone (8 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h under N₂, H₂O was added and the organic layer was extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic layer was then washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Diethyl ether 95:5) afforded compound **III.17b** (1.17 g, 89%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.72 – 4.56 (m, 5 H; H–C(3), OCH₂), 4.31 (d, J = 17.2 Hz, 1 H; H–C(1)), 4.26 (d, J = 17.2 Hz, 1 H; H–C(1)), 2.53 – 2.36 (m, 1 H; H–C(4)), 1.43 (dt, J = 8.9, 7.1 Hz, 6 H; CH₃), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 3 H; H–C(5)), 1.03 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3 H; H–C(3))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 213.2, 213.1 (C=S), 199.2 (C(2)), 71.3, 71.0 (OCH₂), 65.0 (C(3)), 45.4 (C(1)), 29.3 (C(4)), 21.1 (C(5)), 19.7 (C(5)), 13.9 ppm (CH₃)

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2962, 1721, 1460, 1366, 1221, 1148, 1112, 1050 cm⁻¹

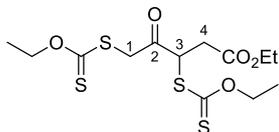
HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₂H₂₀O₃S₄⁺: 340.0295

Found 340.0308

³ N. De Kimpe, L. D'Hont, L. Mones, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3183.

Ethyl 3,5-bis[(ethoxycarbonothioyl)thio]-4-oxopentanoate

III.17d



$$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}_4$$

$$M = 384.55 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Potassium *O*-ethylxanthate (3.24 g, 20.2 mmol) was added portionwise to a stirred solution of dibromo ketone **III.22**⁴ (2.91 g, 9.64 mmol) in acetone (20 mL) at 0 °C. After stirring for 15 min under N₂, H₂O was added and the organic layer was extracted with Et₂O (2 x 30 mL). The combined organic layer was then washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Diethyl ether 9:1) afforded xanthate compound **III.17d** (3.46 g, 93%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.01 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1 H; H-C(3)), 4.70 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; SCOCH₂), 4.62 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; SCOCH₂), 4.34 (s, 2 H; H-C(1)), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; OCOCH₂), 3.13 (dd, J = 17.3, 7.8 Hz, 1 H; H-C(4)), 2.94 (dd, J = 17.3, 5.2 Hz, 1 H; H-C(4)), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH₃), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3 H; CH₃), 1.25 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3 H; CH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 212.9, 211.4 (C=S), 197.9 (C(2)), 170.7 (C=O), 71.6, 71.0 (SCOCH₂), 61.4 (OCOCH₂), 53.3 (C(3)), 44.2 (C(1)), 35.6 (C(4)), 14.3, 13.9 ppm (CH₃)

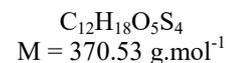
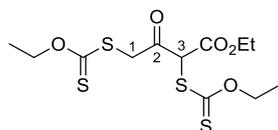
IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2982, 1729, 1443, 1372, 1290, 1224, 1118, 1048, 1002, 913, 744 cm⁻¹

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₃H₂₀O₅S₄⁺: 384.0194 Found 384.0194

⁴ R. Zimmer, M. Collas, M. Roth, H. U. Reißig, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1992, 709.

Ethyl 2,4-bis[(ethoxycarbonothioyl)thio]-3-oxobutanoate

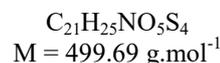
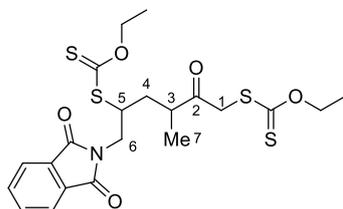
III.17e



Potassium *O*-ethylxanthate (11.8 g, 73.9 mmol) was added portionwise to a stirred solution of the corresponding dichloro ketone⁵ (6.36 g, 32.1 mmol) in acetone (100 mL) at 0 °C. After stirring for 2 h under N₂, the solvent was removed under vacuum. Ethyl acetate and H₂O was added. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 80:1) afforded compound **III.17e** (10.7 g, 90%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	<u>enol form only</u> δ = 13.97 (s, 1 H; OH), 4.16-4.66 (m, 9 H; OCH ₂ , H-C(1), H-C(3)), 1.37-1.42 (m, 6 H; CH ₃), 1.26 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3 H; CH ₃)	
¹³C NMR (101 MHz, CDCl ₃)	<u>enol form only</u> δ = 212.5 (C=S), 211.6 (C=S), 179.6, 171.5 (C(2), C=O), 95.0 (C(3)), 70.7 (OCH ₂), 70.6 (OCH ₂), 62.1 (OCH ₂), 37.3 (C(1)), 14.0 (CH ₃), 13.6 ppm (CH ₃)	
IR (neat)	$\tilde{\nu}$ = 2983, 1639, 1586, 1375, 1341, 1248, 1111, 1041, 858 cm ⁻¹	
HRMS (EI ⁺)	Calcd for C ₁₂ H ₁₈ O ₅ S ₄ ⁺ : 370.0037	Found 370.0042

⁵ R. C. Reid, M.-K. Yau, R. Singh, J. Lim, D. P. Fairlie, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11914.

III.3 Access to dixanthates **III.26*****S,S'*-[6-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-3-methyl-2-oxohexane-1,5-diyl] *O,O'*-diethyl dicarbonodithioate** **III.26a**

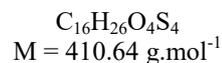
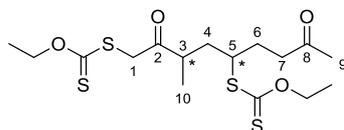
Following general procedure **III.A**, dixanthate **III.17a** (108 mg, 0.35 mmol) and *N*-allyl phthalimide (43 mg, 0.23 mmol) in EtOAc (1 mL) was heated to reflux in presence of DLP in N_2 . The reaction required 40 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 3:1) afforded compound **III.26a** (94 mg, 82%) as a mixture of two diastereomers.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.94 - 7.80$ (m, 2 H; H-C_{ar}), $7.76 - 7.66$ (m, 2 H; H-C_{ar}), $4.69 - 4.49$ (m, 4 H; OCH₂), $4.24 - 3.89$ (m, 5 H; H-C(1), H-C(5), H-C(6)), 3.16 (ddd, $J = 9.4, 7.1, 4.2$ Hz, 0.5 H, H-C(3), 1st dia), 3.09 (ddd, $J = 8.6, 6.8, 4.9$ Hz, 0.5 H; H-C(3), 2nd dia), 2.25 (ddd, $J = 14.1, 9.3, 4.3$ Hz, 0.5 H; H-C(4)), $2.16 - 2.00$ (m, 0.5 H; H-C(4)), 1.75 (ddd, $J = 14.7, 8.7, 4.6$ Hz, 0.5 H; H-C(4)), $1.59 - 1.48$ (m, 0.5 H; H-C(4)), $1.49 - 1.36$ (m, 6 H; CH₃), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1.5 H; H-C(8), 1st dia), 1.20 ppm (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5 H; H-C(8), 2nd dia)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.5, 212.3, 212.2$ (C=S), $205.6, 205.5$ (C(2)), $168.22, 168.20$ (C=O), $134.3, 134.2, 131.94, 131.87, 123.6$ (C_{ar}), $71.0, 70.58, 70.56$ (OCH₂), $47.79, 47.77$ (C(6)), $45.1, 44.9$ (C(5)), $42.9, 42.7$ (C(3)), $41.7, 41.4$ (C(1)), $34.2, 33.9$ (C(4)), $18.0, 16.5$ (C(8)), $13.9, 13.83, 13.80$ ppm (CH₃)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2978, 1773, 1717, 1429, 1393, 1362, 1222, 1112, 1047, 714 \text{ cm}^{-1}$

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}_4^+$: 499.0616 Found 499.0618

O,O'*-Diethyl *S,S'*-(3-methyl-2,8-dioxononane-1,5-diyl) dicarbonodithioate*III.26b**

Following general procedure **III.A**, dixanthate **III.17a** (1.87 g, 6.00 mmol, 1.5 eq.) and hex-5-en-2-one (393 mg, 4.00 mmol, 1 eq.) in EtOAc (4 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 42.5 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 85:15 \rightarrow 8:2) afforded compound **III.26b** (1.33 g, 81%) as a mixture of inseparable diastereomers.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.78 - 4.52$ (m, 4 H; OCH_2), 4.21 – 4.04 (m, 2 H; H–C(1)), 3.79 (dq, $J = 14.6, 4.9$ Hz, 0.5 H; H–C(5), 1st dia), 3.70 – 3.58 (m, 0.5 H; H–C(5), 2nd dia), 3.12 – 3.04 (m, 0.5 H; H–C(3), 1st dia), 3.04 – 2.96 (m, 1 H; H–C(3), 2nd dia), 2.72 – 2.50 (m, 2 H; H–C(7)), 2.23 – 2.15 (m, 0.5 H), 2.14 (s, 1.5 H; H–C(9), 1st dia), 2.14 (s, 1.5 H; H–C(9), 2nd dia), 2.12 – 1.97 (m, 2.5 H), 1.91 – 1.76 (m, 1 H), 1.68 (ddd, $J = 14.5, 8.0, 5.0$ Hz, 0.5 H), 1.55 (ddd, $J = 16.8, 9.7, 4.6$ Hz, 0.5 H), 1.47 – 1.39 (m, 6 H; CH_3), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.5 H; H–C(10)), 1.21 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5 H; H–C(10))

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 214.1$ (C=S), 214.0 (C=S), 213.6 (C=S), 207.7 (C=O), 207.6 (C=O), 205.8 (C=O), 205.8 (C=O), 70.9 (OCH_2), 70.4 (OCH_2), 70.3 (OCH_2), 49.6 (C(5)), 49.3 (C(5)), 45.3 (C(1)), 45.0 (C(1)), 43.2 (C(3)), 43.1 (C(3)), 40.7 (C(7)), 40.6 (C(7)), 37.5 (C(4)), 37.3 (C(4)), 30.19 (C(9)), 30.16 (C(9)), 29.3 (C(6)), 29.0 (C(6)), 17.8 (C(10)), 17.0 (C(10)), 13.93 (CH_3), 13.91 ppm (CH_3)

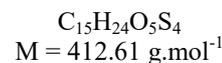
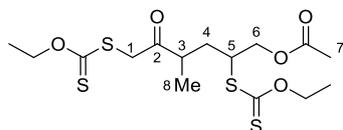
IR (neat) $\tilde{\nu} = 2979, 2935, 1715$ (s, C=O), 1443, 1366, 1291, 1220, 1112, 1047 cm^{-1} (s, C=S)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}_2^+$: 289.0932

Found 289.0926

2,6-Bis[(ethoxycarbonothioyl)thio]-4-methyl-5-oxohexyl acetate

III.26c



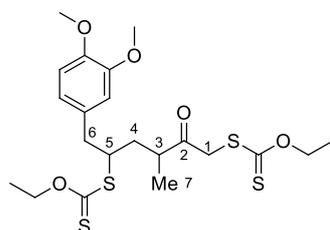
Following general procedure **III.A**, dioxanthate **III.17a** (937 mg, 3.00 mmol, 1.5 eq.) and allyl acetate (200 mg, 2.00 mmol, 1 eq.) in EtOAc (2 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 90 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 9:1 \rightarrow 8:2) afforded compound **III.26c** (682 mg, 83%) as a mixture of inseparable diastereomers.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.87 - 4.55$ (m, 4 H; OCH_2), $4.34 - 4.08$ (m, 4 H; H-C(1), H-C(6)), $4.05 - 3.97$ (m, 0.5 H; H-C(5)), 3.88 (ddt, $J = 10.6, 6.1, 4.5$ Hz, 0.5 H; H-C(5)), $3.18 - 3.03$ (m, 0.5 H; H-C(3)), $3.08 - 2.96$ (m, 0.5 H; H-C(3)), $2.37 - 2.25$ (m, 0.5 H; H-C(4)), $2.12 - 2.02$ (m, 0.5 H; H-C(4)), 2.08 (s, 1.5 H; H-C(7)), 2.07 (s, 1.5 H; H-C(7)), 1.80 (ddd, $J = 14.9, 8.6, 4.7$ Hz, 0.5 H; H-C(4)), 1.54 (ddd, $J = 14.6, 10.5, 4.4$ Hz, 0.5 H; H-C(4)), $1.47 - 1.35$ (m, 6 H; CH_3), 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1.5 H; H-C(8)), 1.22 ppm (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5 H; H-C(8))

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.54, 213.53, 212.8, 212.7$ (C=S), 205.6 (C(2)), $170.83, 170.78$ (OC=O), $71.1, 70.6, 70.5$ (OCH_2), $66.1, 66.0$ (C(6)), $47.9, 47.6$ (C(5)), $45.1, 44.8$ (C(1)), $42.8, 42.7$ (C(3)), $33.5, 33.0$ (C(4)), 21.0 (C(7)), $18.0, 16.6$ (C(8)), $13.90, 13.88$ ppm (CH_3)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2925, 2854, 1744, 1460, 1365, 1225, 1148, 1112, 1046 \text{ cm}^{-1}$

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}_4^+$: 412.0507 Found 412.0492

S,S'*-[6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-methyl-2-oxohexane-1,5-diyl] *O,O'*-diethyl dicarbonodithioate*III.26f**

$$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}_4$$

$$M = 490.72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.A**, dixanthate **III.17a** (934 mg, 3.00 mmol, 1.5 eq.) and allyl veratrole (356 mg, 2.00 mmol, 1 eq.) in EtOAc (2 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 65 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 8:2) afforded compound **III.26f** (635 mg, 65%) as a mixture of inseparable diastereomers.

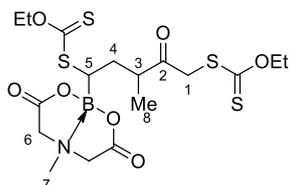
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.01 - 6.52$ (m, 3 H; H-C_{ar}), $5.02 - 4.39$ (m, 4 H; OCH_2), $4.21 - 3.99$ (m, 2 H; $\text{H-C}(1)$), $3.99 - 3.90$ (m, 1 H; $\text{H-C}(5)$), 3.88 (s, 1.5 H; OCH_3), 3.88 (s, 1.5 H; OCH_3), 3.86 (s, 1.5 H; OCH_3), 3.85 (s, 1.5 H; OCH_3), 3.13 (dd, $J = 13.8, 5.4$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(6)$), $3.09 - 2.90$ (m, 1.5 H; $\text{H-C}(3)$, $\text{H-C}(6)$), 2.84 (dd, $J = 14.1, 7.5$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(6)$), 2.76 (dd, $J = 13.8, 8.8$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(6)$), 2.23 (ddd, $J = 14.0, 9.6, 4.1$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(4)$), 1.97 (ddd, $J = 15.2, 11.0, 4.6$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(4)$), 1.70 (ddd, $J = 14.5, 8.8, 4.0$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(4)$), $1.53 - 1.45$ (m, 0.5 H; $\text{H-C}(4)$), $1.47 - 1.30$ (m, 6 H; CH_3), 1.16 ppm (d, $J = 7.2$ Hz, 1.5 H; $\text{H-C}(7)$), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5 H; $\text{H-C}(7)$)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 214.2, 213.9, 213.5$ (C=S), $205.8, 205.6$ (C(2)), $148.9, 148.8, 147.92, 147.88, 130.9, 130.6, 121.54, 121.53, 112.5, 112.4, 111.2, 111.1$ (C_{ar}), $70.94, 70.90, 70.3, 70.2$ (OCH_2), $56.02, 56.00, 55.97$ (OCH_3), $50.74, 50.69$ (C(5)), $45.3, 44.8$ (C(1)), $43.2, 43.1$ (C(3)), $42.0, 41.6$ (C(6)), $36.1, 34.9$ (C(4)), $18.1, 16.4$ (C(7)), $14.0, 13.9$ ppm (CH_3)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2934$ (m), 1715 (m), 1590 (w), 1515 (m), 1463 (w), 1363 (w), 1261 (m), 1220 (s), 1142 (m), 1112 (m), 1048 (s), 808 (w), 766 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}_4^+$: 490.0976

Found 490.0961

O,O'*-Diethyl *S,S'*-[3-methyl-1-(6-methyl-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxaborocan-2-yl)-4-oxopentane-1,5-diyl] dicarbonodithioate*III.26g**

$$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{BNO}_7\text{S}_4$$

$$M = 495.46 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.A**, dixanthate **III.17a** (469 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq.) and vinyl boronic acid-MIDA ester⁶ (393 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) in EtOAc (1 mL) was heated to reflux under N₂ in presence of DLP. The reaction required 40 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO₂; Diethyl ether/Acetone 8:2) afforded compound **III.26g** (397 mg, 80%) as a white solid and as a mixture of diastereomers.

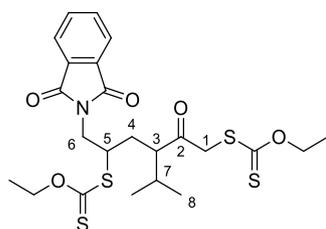
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.75 – 4.51 (m, 4 H; OCH₂), 4.34 (d, *J* = 17.5 Hz, 0.5 H; H–C(1)), 4.18 (d, *J* = 17.2 Hz, 0.5 H; H–C(1)), 4.14 – 3.99 (m, 3 H; H–C(1), H–C(6)), 3.99 – 3.86 (m, 2 H; H–C(6)), 3.40 (dd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 0.5 H; H–C(5)), 3.20 (dd, *J* = 10.7, 3.6 Hz, 0.5 H; H–C(5)), 3.09 – 2.88 (m, 4 H; H–C(3), H–C(7)), 2.46 (ddd, *J* = 13.9, 10.0, 3.6 Hz, 0.5 H; H–C(4)), 2.21 – 2.08 (m, 0.5 H; H–C(4)), 1.98 – 1.88 (m, 0.5 H; H–C(4)), 1.54 (ddd, *J* = 14.1, 10.9, 2.8 Hz, 0.5 H; H–C(4)), 1.46 – 1.35 (m, 6 H; CH₃), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5 H; H–C(8)), 1.21 ppm (d, *J* = 7.2 Hz, 1.5 H; H–C(8))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 216.0, 214.6, 213.4 (C=S), 206.3 (C(2)), 167.5, 167.4, 166.94, 166.88 (C=O), 71.4, 71.3, 70.88, 70.86 (OCH₂), 63.5, 63.4, 63.2, 63.1 (C(6)), 46.3 (C(7)), 45.5, 44.8 (C(1)), 43.4, 43.3 (C(3)), 35.2, 34.2 (C(4)), 18.8, 17.5 (C(8)), 14.0, 13.92, 13.90 ppm (CH₃) (C(5) not observed)

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2979, 1770, 1461, 1337, 1290, 1222, 1149, 1112, 1038, 912, 855, 733 cm⁻¹

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₇H₂₆BNO₇S₄⁺: 495.0685 Found 495.0662

⁶ For an explanation about the feasibility of this radical addition, see: B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6762.

S,S'*-[6-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-3-isopropyl-2-oxohexane-1,5-diyl] *O,O'*-diethyl dicarbonodithioate*III.26h**

$$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}_4$$

$$M = 527.74 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.A**, dixanthate **III.17b** (511 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq.) and allyl phthalimide (187 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) in EtOAc (1 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 80 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 9:1 \rightarrow 8:2) afforded compound **III.26h** (345 mg, 65%) as a mixture of inseparable diastereomers.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.86 - 7.77$ (m, 2 H; H-C_{ar}), $7.75 - 7.66$ (m, 2 H; H-C_{ar}), $4.67 - 4.46$ (m, 4 H; OCH₂), 4.24 (d, $J = 17.1$ Hz, 0.5 H; H-C(1)), 4.18 (d, $J = 17.2$ Hz, 0.5 H; H-C(1)), $4.14 - 4.00$ (m, 1.5 H; H-C(1), H-C(5)), $3.98 - 3.84$ (m, 2 H; H-C(6)), $3.87 - 3.77$ (m, 0.5 H; H-C(5)), 2.97 (ddd, $J = 10.9, 4.3, 2.0$ Hz, 0.5 H; H-C(3)), 2.87 (dt, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 0.5 H; H-C(3)), $2.27 - 2.03$ (m, 2 H; H-C(4), H-C(7)), 1.86 (ddd, $J = 14.7, 6.2, 4.1$ Hz, 0.5 H; H-C(4)), $1.54 - 1.45$ (m, 0.5 H; H-C(4)), $1.45 - 1.32$ (m, 6 H; CH₃), $1.01 - 0.94$ (m, 3 H; H-C(8)), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5 H; H-C(8)), 0.77 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5 H; H-C(8))

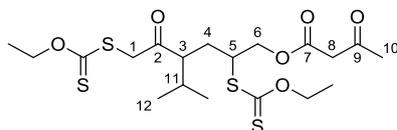
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.6, 213.5, 212.3, 212.1$ (C=S), $204.85, 204.78$ (C(2)), $168.14, 168.10$ (C=O), $134.2, 134.1, 131.9, 131.8, 123.5$ (C_{ar}), $70.9, 70.8, 70.5, 70.4$ (OCH₂), $54.4, 54.1$ (C(3)), $49.2, 48.2$ (C(5)), $47.1, 46.4$ (C(1)), $42.0, 41.0$ (C(6)), $30.3, 29.9$ (C(7)), $29.8, 27.2$ (C(4)), $21.1, 20.4, 19.1, 18.3$ (C(8)), $13.9, 13.8, 13.7$ ppm (CH₃)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2962, 2935, 1774, 1717, 1467, 1429, 1393, 1363, 1222, 1112, 1046, 714 \text{ cm}^{-1}$

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}_4^+$: 527.0929 Found 529.0950

2,6-Bis[(ethoxycarbonothioyl)thio]-4-isopropyl-5-oxohexyl 3-oxobutanoate

III.26i



$$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}_4$$

$$M = 482.70 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.A**, dioxanthate **III.17b** (681 mg, 2.00 mmol, 2 eq.) and allyl acetoacetate (142 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) in EtOAc (1 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 70 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 9:1 \rightarrow 8:2) afforded compound **III.26i** (298 mg, 62%) as a mixture of inseparable diastereomers.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.77 - 4.54$ (m, 4 H; OCH_2), 4.38 (dd, $J = 11.9, 4.3$ Hz, 1 H; H-C(6)), 4.31 – 4.21 (m, 1 H; H-C(6)), 4.20 – 4.07 (m, 2 H; H-C(1)), 3.97 – 3.86 (m, 0.5 H; H-C(5)), 3.80 – 3.68 (m, 0.5 H; H-C(5)), 3.50 (s, 1.5 H; H-C(8)), 3.49 (s, 1.5 H; H-C(8)), 2.97 (ddd, $J = 11.1, 4.4, 2.2$ Hz, 0.5 H; H-C(3)), 2.79 (ddd, $J = 8.6, 5.0, 3.9$ Hz, 0.5 H; H-C(3)), 2.29 (s, 1.5 H; H-C(10)), 2.28 (s, 1.5 H; H-C(10)), 2.27 – 2.22 (m, 0.5 H), 2.20 – 2.04 (m, 2 H), 1.89 (ddd, $J = 14.6, 7.1, 3.8$ Hz, 0.5 H), 1.47 – 1.38 (m, 6 H; CH_3), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5 H; H-C(12)), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5 H; H-C(12)), 0.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5 H; H-C(12)), 0.83 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5 H; H-C(12)) (traces of the enolate form)

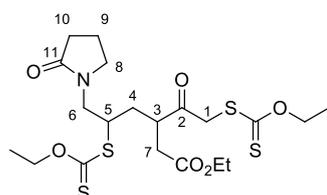
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.7, 213.6, 212.6, 212.4$ (C=S), 205.0, 204.8, 200.4, 200.2 (C(2),C(9)), 166.9, 166.8 (C(7)), 71.0, 70.64, 70.61 (OCH_2), 67.2, 66.1 (C(6)), 54.5, 54.2 (C(3)), 50.0, 49.9 (C(8)), 48.5, 48.1 (C(5)), 46.7, 46.5 (C(1)), 30.43, 30.39, 30.3, 30.0 (C(10), (C(11))), 27.9, 26.3 (C(4)), 21.2, 20.7, 18.9, 18.3 (C(12)), 13.93, 13.89, 13.87 ppm (CH_3)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2296, 1746, 1718, 1444, 1363, 1223, 1148, 1112, 1047, 913, 744 \text{ cm}^{-1}$

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}_4^+$: 482.0925 Found 482.0921

Ethyl 5-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-3-{2-[(ethoxycarbonothioyl)thio]acetyl}-6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)hexanoate

III.26j



$$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_4$$

$$M = 509.72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.A**, dixanthate **III.17d** (769 mg, 2.00 mmol, 2 eq.) and 1-allylpyrrolidin-2-one (125 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) in EtOAc (1 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 100 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 4:6) afforded compound **III.26j** (329 mg, 65%) as a mixture of inseparable diastereomers.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.71 - 4.58$ (m, 4 H; SCOCH_2), 4.32 (d, $J = 17.3$ Hz, 0.5 H; H-C(1)), 4.31 (d, $J = 17.5$ Hz, 0.5 H; H-C(1)), 4.22 (d, $J = 17.5$ Hz, 0.5 H; H-C(1)), 4.20 (d, $J = 17.3$ Hz, 0.5 H; H-C(1)), 4.16 - 4.04 (m, 2 H; OCOCH_2), 4.03 - 3.94 (m, 0.5 H; H-C(5)), 3.85 - 3.75 (m, 0.5 H; H-C(5)), 3.67 (ddd, $J = 17.8, 13.9, 8.1$ Hz, 1 H; H-C(6)), 3.58 - 3.30 (m, 4 H; H-C(3), H-C(6), H-C(8)), 2.79 (dd, $J = 17.0, 3.1$ Hz, 0.5 H; H-C(7)), 2.77 (dd, $J = 17.0, 1.2$ Hz, 0.5 H; H-C(7)), 2.57 (dd, $J = 17.0, 4.4$ Hz, 0.5 H; H-C(7)), 2.48 (dd, $J = 17.0, 6.1$ Hz, 0.5 H; H-C(7)), 2.44 - 2.31 (m, 2 H; H-C(10)), 2.17 (ddd, $J = 14.4, 9.4, 4.2$ Hz, 0.5 H; H-C(4)), 2.13 - 1.96 (m, 2.5 H; H-C(4), H-C(9)), 1.75 (ddd, $J = 14.9, 9.2, 4.0$ Hz, 0.5 H; H-C(4)), 1.57 (ddd, $J = 14.9, 10.6, 4.4$ Hz, 0.5 H; H-C(4)), 1.49 - 1.37 (m, 6 H; CH_3), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5 H; CH_3 (ester)), 1.23 ppm (t, $J = 7.3$ Hz, 1.5 H; CH_3 (ester))

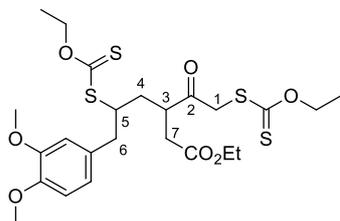
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.7, 213.5, 213.3$ (C=S), 204.7, 204.3 (C(2)), 175.9, 175.8 (C(11)), 171.8, 171.4 (C=O), 71.0, 70.9, 70.7 (SCOCH_2), 61.3, 61.1 (OCOCH_2), 48.2 (CH_2), 47.7 (C(5)), 47.6 (CH_2), 47.4 (C(5)), 46.74, 46.70, 46.3, 46.0 (CH_2), 44.1, 44.0 (C(3)), 37.1, 35.8 (C(7)), 32.3 (C(10)), 31.0, 30.9 (C(4)), 18.4, 18.3 (C(9)), 14.30, 14.28, 13.9 ppm (CH_3)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2981, 1729, 1688, 1422, 1372, 1288, 1221, 1112, 1048, 854 \text{ cm}^{-1}$

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_4^+$: 509.1034 Found 509.1053

Ethyl 6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-3-{2-[(ethoxycarbonothioyl)thio]acetyl}hexanoate

III.26k



$$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{S}_4$$

$$M = 562.78 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.A**, dixanthate **III.17d** (577 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq.) and allyl veratrole (178 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) in EtOAc (1 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 100 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 8:2) afforded compound **III.26k** (336 mg, 60%) as a mixture of inseparable diastereomers.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.86 - 6.71$ (m, 3 H; H-C_{ar}), 4.69 – 4.54 (m, 4 H; SCOCH_2), 4.30 – 4.15 (m, 1 H), 4.12 – 3.99 (m, 3 H), 4.31 – 4.07 (m, 3 H; $\text{H-C}(1)$, OCOCH_2 1st dia), 4.04 (q, $J = 7.3$ Hz, 1 H; OCOCH_2 , 2nd dia), 4.01 – 3.88 (m, 1 H; $\text{H-C}(5)$), 3.88 (s, 1.5 H; OCH_3), 3.88 (s, 1.5 H; OCH_3), 3.86 (s, 1.5 H; OCH_3), 3.85 (s, 1.5 H; OCH_3), 3.44 – 3.32 (m, 0.5 H; $\text{H-C}(3)$), 3.34 – 3.24 (m, 0.5 H; $\text{H-C}(5)$), 3.15 (dd, $J = 13.9, 5.2$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(6)$, 1st dia), 3.05 (dd, $J = 14.1, 6.5$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(6)$, 2nd dia), 2.84 (dd, $J = 14.1, 7.6$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(6)$, 2nd dia), 2.78 – 2.72 (m, 1 H; $\text{H-C}(6)$, 1st dia, $\text{H-C}(7)$), 2.64 (dd, $J = 17.2, 10.0$ Hz, 0.5 H, $\text{H-C}(7)$), 2.46 (ddd, $J = 17.0, 4.8, 2.0$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(7)$), 2.14 (ddd, $J = 13.2, 8.3, 4.8$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(4)$), 1.98 (ddd, $J = 15.1, 11.5, 3.8$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(4)$), 1.69 (ddd, $J = 14.8, 9.7, 3.4$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(4)$), 1.60 (ddd, $J = 14.9, 10.1, 5.2$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(4)$), 1.48 – 1.35 (m, 6 H; CH_3), 1.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 1.5 H; CH_3), 1.19 ppm (t, $J = 6.8$ Hz, 1.5 H; CH_3)

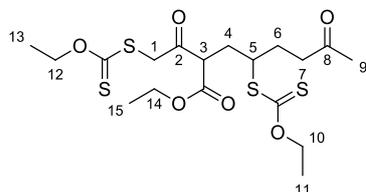
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.9, 213.63, 213.59, 213.5$ (C=S), 204.5, 204.3 (C(2)), 171.9, 171.6 (C=O), 149.00, 148.95, 148.02, 147.99, 130.5, 130.3, 121.5, 112.4, 112.3, 111.3, 111.2 (C_{ar}), 70.9, 70.5, 70.3 (SCOCH_2), 61.1, 61.0 (OCOCH_2), 56.0 (OCH_3), 50.7, 50.5 (C(5)), 46.7, 45.9 (C(1)), 44.4, 44.1 (C(3)), 42.0, 41.4 (C(6)), 36.9, 35.6 (C(7)), 34.7, 33.4 (C(4)), 14.3, 14.2, 13.9 ppm (CH_3)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2936, 1730, 1516, 1464, 1418, 1373, 1262, 1221, 1156, 1112, 1049 \text{ cm}^{-1}$

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{S}_4^+$: 562.1187 Found 562.1160

Ethyl 4-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-2-{2-[(ethoxycarbonothioyl)thio]acetyl}-7-oxooctanoate

III.26q



$$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}_4$$

$$M = 468.67 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.A**, dioxanthate **III.17e** (556 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq.) and hex-5-en-2-one (116 μL , 1.00 mmol, 1 eq.) in EtOAc (1 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 22 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 85:15) afforded compound **III.26q** (363 mg, 77%) as a mixture of inseparable isomers.

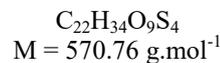
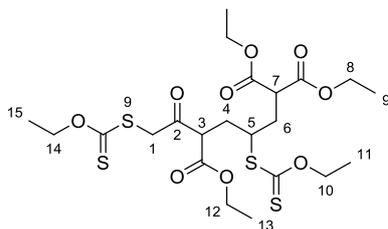
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.73 - 4.56$ (m, 4 H; H-C(10), H-C(12)), 4.31 – 4.19 (m, 4 H; H-C(1), H-C(14)), 4.04 (dd, $J = 4.5, 2.1$ Hz, 0.5 H; H-C(3), 1st dia), 4.01 (dd, $J = 4.5, 2.2$ Hz, 0.5 H; H-C(3), 2nd dia), 3.77 (ddd, $J = 10.5, 5.1, 3.7$ Hz, 0.5 H; H-C(5), 1st dia), 3.62 (dddd, $J = 7.9, 5.8, 3.6, 1.4$ Hz, 0.5 H; H-C(5), 2nd dia), 2.65 – 2.55 (m, 2 H; H-C(7)), 2.45 (ddd, $J = 14.8, 9.1, 4.5$ Hz, 0.5 H; H-C(4), 1st dia), 2.37 (ddd, $J = 14.8, 9.1, 4.4, 0.5$ Hz; H-C(4), 2nd dia), 2.14 (s, 3 H; H-C(9)), 2.12 – 1.98 (m, 2 H; H-C(4), H-C(6)), 1.96 – 1.83 (m, 1 H; H-C(6)), 1.47 – 1.39 (m, 6 H; H-C(11), H-C(13)), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.5 H; H-C(15), 1st dia), 1.29 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 1.5 H; H-C(15), 2nd dia) (around 10% of the enolate form is also detected)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.7, 213.6, 213.2, 213.1$ (C=S), 207.4 (C(8)), 197.5, 197.4 (C(2)), 168.6, 168.5 (C=O, ester), 71.2, 71.1, 70.5 (C(10), C(12)), 62.3, 62.2 (C(14)), 55.6, 55.3 (C(3)), 49.5, 49.3 (C(5)), 46.0, 45.6 (C(1)), 40.72, 40.68 (C(7)), 32.9, 32.2 (C(4)), 30.2 (C(9)), 29.2, 29.1 (C(6)), 14.3, 14.2, 13.91, 13.88 ppm (3 CH_3)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2983, 2937, 1745, 1717, 1443, 1368, 1222, 1150, 1112, 1048, 749 \text{ cm}^{-1}$

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}_4^+$: 468.0769 Found 468.0766

Triethyl 3,7-bis[(ethoxycarbonothioyl)thio]-6-oxoheptane-1,1,5-tricarboxylate III.26r

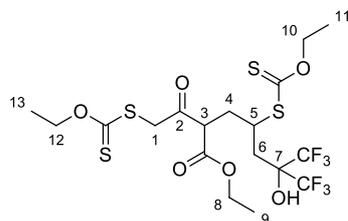


Following general procedure **III.A**, dioxanthate **III.17e** (1.11 g, 3.00 mmol, 1.5 eq.) and allyl malonate (400 mg, 2.00 mmol, 1.5 eq.) in EtOAc (2 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 30 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 9:1) afforded compound **III.26r** (886 mg, 78%) as a mixture of inseparable diastereomers.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)	<u>Product (2 dia)</u>	$\delta = 4.76 - 4.51$ (m, 4 H; H-C(10), H-C(14)), $4.24 - 4.12$ (m, 8 H; H-C(1), H-C(8), H-C(12)), 4.02 (dt, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1 H; H-C(3)), 3.82 (tt, $J = 9.7, 4.6$ Hz, 0.5 H; H-C(5), 1 st dia), 3.70 (tt, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 0.5 H; H-C(5), 2 nd dia), $3.63 - 3.52$ (m, 1 H; H-C(7)), $2.56 - 2.30$ (m, 2 H; CH_2), $2.28 - 1.95$ (m, 2 H; CH_2), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H; CH_3), $1.30 - 1.16$ ppm (m, 9 H; H-C(9), H-C(13))
	<u>Enol form (characteristic peak)</u>	$\delta = 12.98$ (s, 1 H; OH), 2.77 (dd, $J = 15.1, 5.7$ Hz, 1 H), 2.65 ppm (dd, $J = 15.1, 9.5$ Hz, 1 H)
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)	$\delta = 213.1, 212.9, 212.8$ (C=S, 2 dia), $197.4, 196.9$ (C(2)), $169.0, 168.7, 168.8, 168.5, 168.2$ (C=O), $71.10, 71.07, 70.62, 70.60$ (C(10), C(14)), $62.23, 62.18, 61.8$ (C(8), C(12)), $55.5, 55.2$ (C(3)), 49.7 (C(7)), $48.2, 48.0$ (C(5)), $45.8, 45.6$ (C(1)), $34.2, 34.1, 33.2, 32.5$ (2 CH_2), $14.2, 14.1, 13.8$ ppm (3 CH_3)	
IR (neat)	$\tilde{\nu} = 2983, 2938, 1732, 1651, 1445, 1369, 1224, 1112, 1048, 858 \text{ cm}^{-1}$	
HRMS (EI^+)	Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_9\text{S}_4^+$: 570.1086	Found 570.1086

Ethyl 4-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-2-{2-[(ethoxycarbonothioyl)thio]acetyl}-7,7,7-trifluoro-6-hydroxy-6-(trifluoromethyl)heptanoate

III.26s



$$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_6\text{S}_4$$

$$M = 578.63 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.A**, dixanthate **III.17e** (1.11 g, 3.00 mmol, 1.5 eq.) and 2-allyl hexafluoroisopropanol (420 μL , 2.00 mmol, 1 eq.) in EtOAc (2 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 20 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 95:5) afforded compound **III.26s** (701 mg, 61%) as a mixture of inseparable diastereomers.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.01$ (s, 0.5 H; OH, 1st dia), 4.94 (s, 0.5 H; OH, 2nd dia), 4.73 – 4.55 (m, 4 H; H-C(10), H-C(12)), 4.31 – 4.10 (m, 4 H; H-C(1), H-C(8)), 4.09 – 3.99 (m, 0.5 H; H-C(5), 1st dia), 3.92 – 3.79 (m, 0.5 H; H-C(5), 2nd dia), 2.77 – 2.60 (m, 1 H; H-C(4)), 2.56 – 2.47 (m, 1 H; H-C(6)), 2.41 – 2.27 (m, 1 H; H-C(6)), 2.18 – 1.94 (m, 1 H; H-C(4)), 1.50 – 1.38 (m, 6 H; H-C(11), H-C(13)), 1.31 ppm (td, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 3 H; H-C(9))

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.3, 213.2, 211.7, 211.1$ (C=S), 199.5, 197.9 (C=O), 169.4, 168.6 (C=O), 123.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 290.9$ Hz, CF_3 , 1st dia), 122.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 287.0$ Hz, CF_3 , 2nd dia), 76.64 – 75.50 (m, C(7)), 71.5, 71.4, 71.0, 70.9 (C(10), C(12)), 62.9, 62.7 (C(8)), 55.1, 55.0 (C(3)), 45.45, 45.43 (C(1)), 43.5, 42.8 (C(5)), 35.5, 35.0 (C(6)), 33.1, 32.1 (C(4)), 14.12, 14.08, 13.85, 13.83, 13.76 ppm (C(9), C(11), C(13))

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -71.74$ (q, $J = 9.5$ Hz), -72.03 (q, $J = 9.6$ Hz), -72.82 (q, $J = 9.9$ Hz), -72.95 – -73.16 (q, $J = 9.9$ Hz) (2 dia)

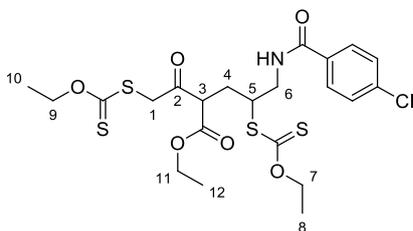
IR (neat) $\tilde{\nu} = 2926, 1719, 1369, 1217, 1147, 1113, 1048, 668 \text{ cm}^{-1}$

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_6\text{S}_4^+$: 578.0360

Found 378.0358

Ethyl 5-(4-chlorobenzamido)-4-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-2-{2-[(ethoxycarbonothioyl)thio]acetyl}pentanoate

III.26t



$$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClNO}_6\text{S}_4$$

$$M = 566.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure III.A, dixanthate III.17e (1.11 g, 3.00 mmol, 1.5 eq.) and *N*-allyl-4-chlorobenzamide (391 mg, 2.00 mmol, 1 eq.) in EtOAc (2 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 25 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 8:2) afforded compound III.26t (1.11 mg, 98%) as a mixture of inseparable diastereomers.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.80 - 7.65$ (m, 2 H; H- C_{ar}), $7.44 - 7.35$ (m, 2 H; H- C_{ar}), $6.75 - 6.60$ (m, 1 H; NH), $4.68 - 4.54$ (m, 4 H; H-C(7), H-C(9)), $4.28 - 4.17$ (m, 3 H; H-C(1), H-C(11)), $4.17 - 4.07$ (m, 1 H; H-C(1)), $4.09 - 4.00$ (m, 0.5 H; H-C(5), 1st dia), $3.92 - 3.84$ (m, 0.5 H; H-C(5), 2nd dia), $3.83 - 3.65$ (m, 1 H; H-C(6)), $2.55 - 2.40$ (m, 1 H; H-C(4)), $2.18 - 2.10$ (m, 1 H; H-C(4)), $1.43 - 1.37$ (m, 6 H; H-C(10), H-C(12)), $1.31 - 1.25$ ppm (m, 3 H; H-C(8))

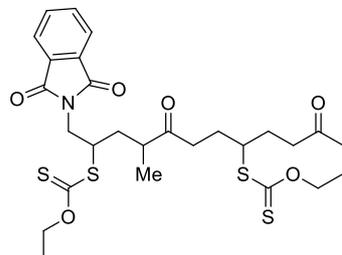
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.2, 213.1, 213.1, 213.0$ (C=S), $197.8, 197.6$ (C=O, ester), $168.53, 168.52$ (C=O, ketone), $166.7, 166.6$ (C=O, amide), $138.0, 132.7, 129.0, 128.7, 128.6$ (C_{ar}), $71.23, 71.19, 70.83, 70.78$ (C(7), C(9)), 62.4 (C(11)), $55.2, 54.9$ (C(3)), $49.5, 49.2$ (C(5)), $45.8, 45.5$ (C(1)), $43.8, 43.6$ (C(6)), $29.6, 29.1$ (C(4)), $14.21, 14.19, 13.84, 13.83$ ppm (3 CH_3)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 3320$ (br. m), 2982, 1744, 1644, 1596, 1537, 1486, 1223, 1112, 1048 cm^{-1}

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClNO}_6\text{S}_4^+$: 565.0488 Found 565.0489

III.4 Synthesis of adducts III.27

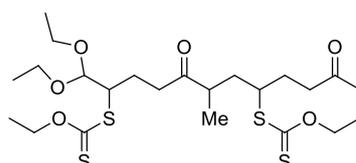
***S,S'*-[1-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)-4-methyl-5,11-dioxododecane-2,8-diyl] *O,O'*-diethyl dicarbonodithioate** III.27c



$C_{27}H_{35}NO_6S_4$
 $M = 597.83 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

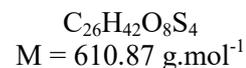
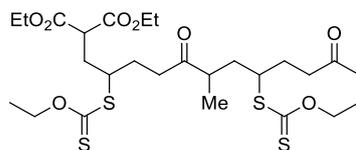
Following general procedure III.B, dixanthate III.26a (630 mg, 1.26 mmol, 1 eq.) and hex-5-en-2-one (293 μL , 2.52 mmol, 2 eq.) in EtOAc (1.3 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 15 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 7:3) afforded compound III.27c (568 mg, 75%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

***S,S'*-(1,1-Diethoxy-6-methyl-5,11-dioxododecane-2,8-diyl) *O,O'*-diethyl dicarbonodithioate** III.27d

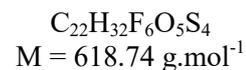
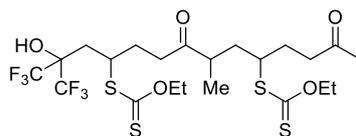


$C_{23}H_{40}O_6S_4$
 $M = 540.82 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following general procedure III.B, dixanthate III.26b (500 mg, 1.22 mmol, 1 eq.) and acrolein diethylacetal (372 μL , 2.44 mmol, 2 eq.) in EtOAc (1.2 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 30mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 85:15) afforded compound III.27d (418 mg, 63%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

Diethyl 2-{2,8-bis[(ethoxycarbonothioyl)thio]-6-methyl-5,11-dioxododecyl}malonate**III.27e**

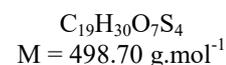
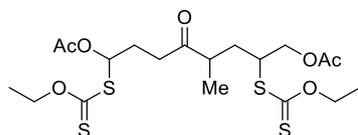
Following general procedure **III.B**, dixanthate **III.26bc** (200 mg, 0.49 mmol, 1 eq.) and allyl malonate (192 μL , 0.97 mmol, 2 eq.) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 10 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 8:2) afforded compound **III.27e** (237 mg, 79%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

O,O'*-Diethyl *S,S'*-[1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-8-methyl-7,13-dioxo-2-(trifluoromethyl)tetradecane-4,10-diyl] dicarbonodithioate*III.27f**

Following general procedure **III.B**, dixanthate **III.26b** (203 mg, 0.49 mmol, 1 eq.) and 2-allyl hexafluoroisopropanol (105 μL , 0.99 mmol, 2 eq.) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 30 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 9:1 \rightarrow 85:15) afforded compound **III.27f** (212 mg, 69%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

1,7-Bis[(ethoxycarbonothioyl)thio]-5-methyl-4-oxooctane-1,8-diyl diacetate

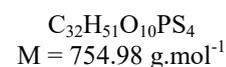
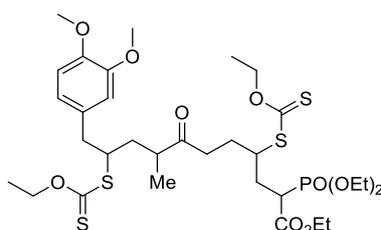
III.27g



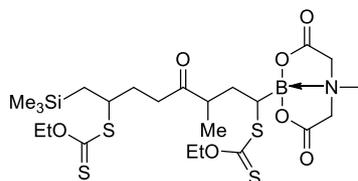
Following general procedure **III.B**, dioxanthate **III.26c** (400 mg, 0.97 mmol, 1 eq.) and vinyl acetate (180 μL , 1.94 mmol, 2 eq.) in EtOAc (1 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 10 mol% DLP added over 3 h to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 85:15) afforded compound **III.27j** (273 mg, 56%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

Ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)-11-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,10-bis[(ethoxycarbonothioyl)thio]-8-methyl-7-oxoundecanoate

III.27j



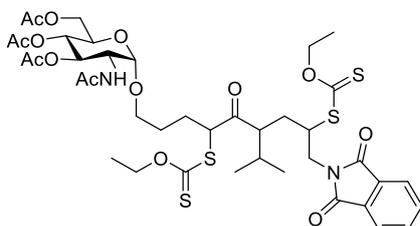
Following general procedure **III.B**, dioxanthate **III.26f** (450 mg, 0.92 mmol, 1 eq.) and the allyl phosphonate derivative (486 mg, 1.84 mmol, 2 eq.) in EtOAc (1 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 30 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Dichloromethane/Ethyl acetate 8:2) afforded compound **III.27j** (416 mg, 60%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

O,O'*-Diethyl *S,S'*-[3-methyl-1-(6-methyl-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxaborocan-2-yl)-4-oxo-8-(trimethylsilyl)octane-1,7-diyl] dicarbonodithioate*III.27k**

$$\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{BNO}_7\text{S}_4\text{Si}$$

$$M = 609.72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

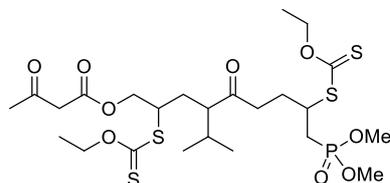
Following general procedure **III.B**, dioxanthate **III.26g** (250 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and allyl trimethylsilane (160 μL , 1.00 mmol, 2 eq.) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 40 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Diethyl ether/Acetone 9:1) afforded compound **III.27k** (191 mg, 63%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-Acetamido-2-(acetoxymethyl)-6-({9-[1,3-dioxoisindolin-2-yl]-4,8-bis[(ethoxycarbonothioyl)thio]-6-isopropyl-5-oxononyl}oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4-diyl diacetate**III.27l**

$$\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}_4$$

$$M = 915.12 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

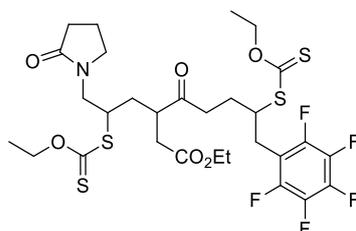
Following general procedure **III.B**, dioxanthate **III.26h** (249 mg, 0.47 mmol, 2 eq.) and allyl glucosamine derivative (93 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 50 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Acetone 7:3) afforded compound **III.27l** (149 mg, 68%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

9-(Dimethoxyphosphoryl)-2,8-bis[(ethoxycarbonothioyl)thio]-4-isopropyl-5-oxononyl 3-oxobutanoate**III.27m**

$$\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_9\text{PS}_4$$

$$M = 632.81 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.B**, dixanthate **III.26i** (256 mg, 0.53 mmol, 1 eq.) and allyl phosphonate (158 mg, 1.06 mmol, 2 eq.) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 60 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Dichloromethane/Ethyl acetate 7:3) afforded compound **III.27m** (103 mg, 46%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

Ethyl 7-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-3-{2-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl}-4-oxo-8-(perfluorophenyl)octanoate**III.27n**

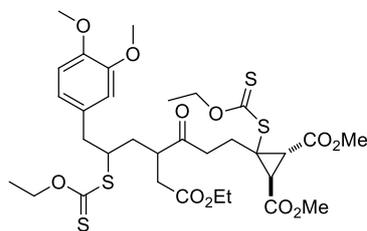
$$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{F}_5\text{NO}_6\text{S}_4$$

$$M = 717.85 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.B**, dixanthate **III.26j** (200 mg, 0.39 mmol, 1 eq.) and allyl pentafluorobenzene (120 μL , 0.78 mmol, 2 eq.) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 45 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 6:4) afforded compound **III.27n** (247 mg, 88%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

Dimethyl 3-[7-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-6-((ethoxycarbonothioyl)thio)-3-oxoheptyl]-3-[(ethoxycarbonothioyl)thio]cyclopropane-1,2-dicarboxylate

III.27o

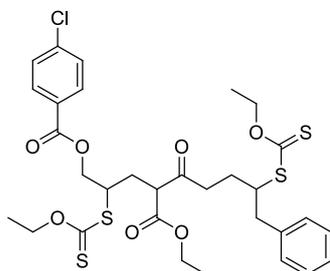


$C_{32}H_{44}O_{11}S_4$
 $M = 732.945 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following general procedure **III.B**, dioxanthate **III.26k** (410 mg, 0.73 mmol, 1 eq.) and methylene cyclopropane derivative (289 mg, 1.70 mmol, 2.3 eq.) in EtOAc (0.7 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 25 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 7:3) afforded compound **III.27o** (329 mg, 61%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

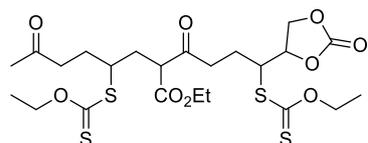
2,8-Bis[(ethoxycarbonothioyl)thio]-4-(ethoxycarbonyl)-5-oxo-9-phenylnonyl 4-chlorobenzoate

III.27w



$C_{31}H_{37}ClO_7S_4$
 $M = 685.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

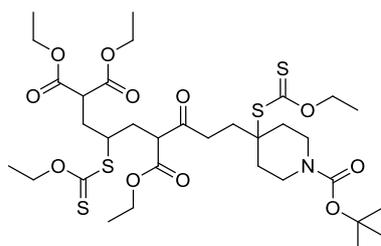
Following general procedure **III.B**, dioxanthate **III.26p** (1.65 g, 2.86 mmol, 1 eq.) and allylbenzene (759 μL , 5.71 mmol, 2 eq.) in EtOAc (2.9 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 25 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 96:4 \rightarrow 9:1) afforded compound **III.27w** (1.62 g, 81%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

Ethyl 4-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-2-{4-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-4-(2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)butanoyl}-7-oxooctanoate **III.27x**


$$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_9\text{S}_4$$

$$M = 582.77 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.B**, dixanthate **III.26q** (345 mg, 0.74 mmol, 1 eq.) and vinyl dioxolane (150 μL , 1.55 mmol, 2.1 eq.) in EtOAc (0.7 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 20 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 7:3) afforded compound **III.27x** (292 mg, 68%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

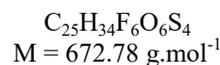
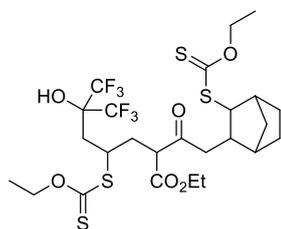
Triethyl 8-{1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[(ethoxycarbonothioyl)thio]piperidin-4-yl}-3-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-6-oxooctane-1,1,5-tricarboxylate **III.27y**


$$\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{NO}_{11}\text{S}_4$$

$$M = 768.03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

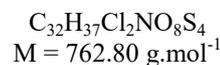
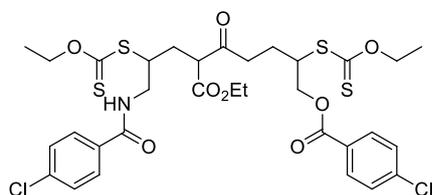
Following general procedure **III.B**, dixanthate **III.26r** (300 mg, 0.53 mmol, 1 eq.) and 4-methylenepiperidine (207 mg, 1.05 mmol, 2 eq.) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 30 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 8:2) afforded compound **III.27y** (250 mg, 62%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

Ethyl 4-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-2-(2-{3-[(ethoxycarbonothioyl)thio]bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl}acetyl)-7,7,7-trifluoro-6-hydroxy-6-(trifluoromethyl)heptanoate **III.27z**

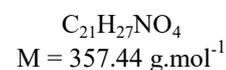
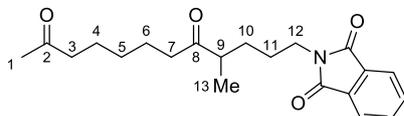


Following general procedure **III.B**, dioxanthate **III.26s** (300 mg, 0.52 mmol, 1 eq.) and norbornene (98 mg, 1.04 mmol, 2 eq.) in EtOAc (0.5 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 20 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 95:5) afforded compound **III.27z** (288 mg, 82%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

9-(4-Chlorobenzamido)-2,8-bis[(ethoxycarbonothioyl)thio]-6-(ethoxycarbonyl)-5-oxononyl 4-chlorobenzoate **III.27aa**



Following general procedure **III.B**, dioxanthate **III.26t** (566 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) and allyl 4-chlorobenzoate (295 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq.) in EtOAc (1 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 20 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 8:2) afforded compound **III.27aa** (635 mg, 83%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

III.5 Formally dialkylated ketones **III.28****2-(4-Methyl-5,11-dioxododecyl)isoindoline-1,3-dione****III.28c**

Following general procedure **III.C**, dixanthate **III.27c** (539 mg, 0.90 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in dioxane (9 mL) in presence of triethylamine (660 μL , 4.77 mmol, 5.3 eq.), H_3PO_2 (50% in H_2O , 493 μL , 4.51 mmol, 5 eq.) and AIBN (30 mg, 0.18 mmol, 20 mol%). After 3 h, the reaction mixture was cool down to room temperature, and then partitioned between H_2O and EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 6:4) afforded compound **III.28c** (223 mg, 69%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.94 - 7.79$ (m, 2 H; H-C_{ar}), $7.74 - 7.59$ (m, 2 H; H-C_{ar}), 3.66 (td, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 2 H; $\text{H-C}(12)$), 2.69 – 2.50 (m, 1 H; $\text{H-C}(9)$), 2.52 – 2.27 (m, 4 H; $\text{H-C}(3)$, $\text{H-C}(7)$), 2.12 (s, 3 H; $\text{H-C}(1)$), 1.80 – 1.46 (m, 7 H; $\text{H-C}(4)$, $\text{H-C}(6)$, $\text{H-C}(10)$, $\text{H-C}(11)$), 1.40 – 1.19 (m, 3 H; $\text{H-C}(5)$, $\text{H-C}(10)$), 1.05 ppm (d, $J = 7.5$ Hz, 3 H; $\text{H-C}(13)$)

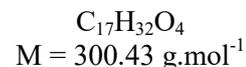
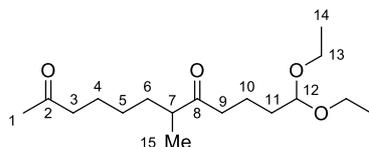
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 214.3$ (C=O), 209.2 (C=O), 168.5 (C=O), 134.1 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 123.4 (C_{ar}), 45.8 ($\text{C}(9)$), 43.6 (CH_2), 41.1 (CH_2), 37.9 ($\text{C}(12)$), 30.1 ($\text{C}(1)$), 29.9 (CH_2), 28.8 (CH_2), 26.4 (CH_2), 23.6 (CH_2), 23.4 (CH_2), 16.6 ppm ($\text{C}(13)$)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2935, 1773, 1712 ; 1436, 1397, 1363, 1171, 1049, 913, 744, 721 \text{ cm}^{-1}$

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4^+$: 357.1940 Found 357.1939

12,12-Diethoxy-7-methyldodecane-2,8-dione

III.28d



Following general procedure **III.E**, dioxanthate **III.27d** (398 mg, 0.74 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 4 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (497 μ L, 1.62 mmol, 2.4 eq.) and AIBN (12 mg, 0.07 mmol, 10 mol%). After 1 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 85:15 \rightarrow 7:3) afforded compound **III.28d** (179 mg, 81%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 1 H; H-C(12)), 3.71 – 3.57 (m, 2 H; H-C(13)), 3.52 – 3.36 (m, 2 H; H-C(13)), 2.54 – 2.37 (m, 5 H; H-C(3), H-C(7), H-C(9)), 2.12 (s, 3 H; H-C(1)), 1.71 – 1.46 (m, 8 H; 4 CH₂), 1.39 – 1.20 (m, 2 H; CH₂), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 6 H; H-C(14)), 1.04 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3 H; H-C(14))

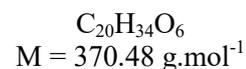
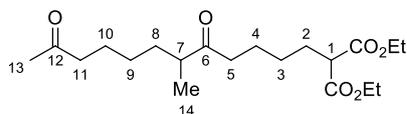
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 214.5 (C=O), 209.1 (C=O), 102.9 (C(12)), 61.20, 61.18 (C(13)), 46.2 (C(7)), 43.6, 40.9 (C(9), C(3)), 33.2 (CH₂), 32.8 (CH₂), 30.1 (C(1)), 27.0 (CH₂), 23.8 (CH₂), 19.0 (CH₂), 16.6 (C(15)), 15.5 ppm (C(14))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2973, 2934, 1714, 1460, 1410, 1373, 1164, 1129, 1062 cm⁻¹

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₇H₃₂O₄⁺: 300.2301 Found 300.2315

Diethyl 2-(6-methyl-5,11-dioxododecyl)malonate

III.28e



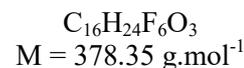
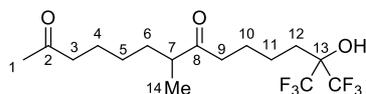
Following general procedure **III.E**, dioxanthate **III.27e** (210 mg, 0.34 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 1 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (253 μ L, 0.82 mmol, 2.4 eq.) and AIBN (6 mg, 0.03 mmol, 10 mol%). After 2 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 8:2) afforded compound **III.28e** (114 mg, 90%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.18 (qd, J = 7.1, 1.2 Hz, 4 H; OCH₂), 3.30 (t, J = 7.5 Hz, 1 H; H-C(1)), 2.56 – 2.47 (m, 1 H; H-C(7)), 2.44 – 2.34 (m, 4 H; H-C(5), H-C(11)), 2.12 (s, 3 H; H-C(13)), 1.96 – 1.84 (m, 2 H; H-C(2)), 1.67 – 1.49 (m, 6 H; 3 CH₂), 1.37 – 1.14 (m, 10 H; 2 CH₃, 2 CH₂), 1.04 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3 H; H-C(14))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 214.5 (C=O), 209.1 (C=O), 169.6 (OC=O), 61.5 (C(16)), 52.0 (C(1)), 46.3 (C(7)), 43.6, 40.8 (C(5), C(11)), 32.8 (CH₂), 30.1 (C(13)), 28.6 (C(2)), 27.1, 26.9, 23.8, 23.3 (4 CH₂), 16.6 (C(14)), 14.22 ppm (C(17))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2938, 2867, 1749, 1732, 1714, 1463, 1369, 1154, 1028, 913, 743 cm⁻¹

HRMS (EI⁺) Calcd for C₂₀H₃₄O₆⁺: 370.2355 Found 370.2349

14,14,14-Trifluoro-13-hydroxy-7-methyl-13-(trifluoromethyl)tetradecane-2,8-
dione**III.28f**

Following general procedure **III.C**, dixanthate **III.27f** (212 mg, 0.34 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in dioxane (3.4 mL) in presence of triethylamine (250 μL , 1.80 mmol, 5.3 eq.), H_3PO_2 (50% in H_2O , 187 μL , 1.71 mmol, 5 eq.) and AIBN (11 mg, 0.068 mmol, 20 mol%). After 1 h, the reaction mixture was cool down to room temperature, and then partitioned between H_2O and EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 85:15) afforded compound **III.28f** (93 mg, 73%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.75 (br. s, 1 H; OH), 2.59 – 2.50 (m, 1 H; H–C(7)), 2.49 (t, J = 6.5 Hz, 2 H; CH_2), 2.43 (t, J = 7.0 Hz, 2 H; CH_2), 2.12 (s, 3 H; H–C(1)), 1.97 – 1.89 (m, 2 H; H–C(12)), 1.72 – 1.58 (m, 2 H), 1.60 – 1.44 (m, 5 H), 1.40 – 1.26 (m, 1 H; H–C(6)), 1.25 – 1.13 (m, 5 H; H–C(5)), 1.05 ppm (d, J = 7.0 Hz, 3 H; H–C(14))

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 215.3, 210.4 (2 C=O), 123.39 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 289.0 Hz; CF_3), 77.07 – 75.62 (m; C(13)), 46.3 (C(7)), 43.4 (CH_2), 40.5 (CH_2), 32.9 (C(6)), 30.3 (C(12)), 30.1 (C(1)), 26.7 (C(5)), 23.6, 23.5, 21.6 (3 CH_2), 16.7 ppm (C(14))

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = –71.81 – –72.12 ppm (m)

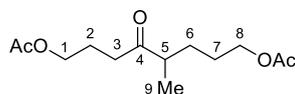
IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 3384 (br, OH), 2939, 2867, 1708 (s, C=O), 1464, 1409, 1368, 1255, 1212, 1180, 1165, 1144, 940, 718 cm^{-1}

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_3^+$: 378.1630

Found 378.1625

4-Methyl-5-oxooctane-1,8-diyl diacetate

III.28g



$$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5$$

$$M = 258.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure III.E, dixanthate III.27g (260 mg, 0.52 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 2.6 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (352 μ L, 1.15 mmol, 2.2 eq.) and AIBN (8 mg, 0.05 mmol, 10 mol%). After 1.5 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 8:2) afforded compound III.28g (125 mg, 93%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.06 (t, J = 6.4 Hz, 2 H; H-C(8)), 4.04 (t, J = 6.5 Hz, 2 H; H-C(1)), 2.64 – 2.41 (m, 3 H; H-C(4), H-C(6)), 2.04 (s, 6 H; OCOCH₃), 1.90 (p, J = 6.9 Hz, 1 H; H-C(7)), 1.80 – 1.68 (m, 1 H; H-C(3)), 1.65 – 1.50 (m, 2 H; H-C(2)), 1.45 – 1.32 (m, 1 H; H-C(3)), 1.09 ppm (d, J = 7.0 Hz, 3 H; H-C(10))

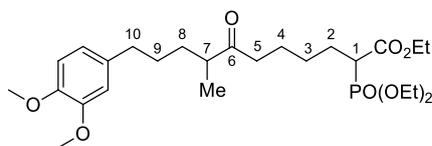
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 213.1 (C(5)), 171.3, 171.2 (C=O), 64.3, 63.8 (C(1), (C(8))), 46.0 (C(4)), 37.5 (C(6)), 29.2 (C(3)), 26.5 (C(2)), 22.8 (C(7)), 21.11, 21.08 (COCH₃), 16.6 ppm (C(9))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2965, 1739, 1713, 1461, 1367, 1241, 1037, 607 cm⁻¹

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₃H₂₂O₅⁺: 258.1467 Found 258.1473

Ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)-11-(3,4-dimethoxyphenyl)-8-methyl-7-oxoundecanoate

III.28j



$$\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}_8\text{P}$$

$$M = 514.59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.E**, dixanthate **III.27j** (402 mg, 0.53 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 3 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (360 μ L, 1.17 mmol, 2.2 eq.) and AIBN (8 mg, 0.05 mmol, 10 mol%). After 1 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Dichloromethane/Ethyl acetate 8:2) afforded compound **III.28j** (240 mg, 88%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 6.71 – 6.67 (m, 2 H; H-C_{ar}), 4.26 – 4.08 (m, 6 H; OCH₂), 3.87 (s, 3 H; OCH₃), 3.85 (s, 3 H; OCH₃), 2.91 (ddd, J = 22.7, 11.0, 3.8 Hz, 1 H; H-C(1)), 2.64 – 2.44 (m, 3 H), 2.45 – 2.30 (m, 2 H), 2.04 – 1.92 (m, 1 H; H-C(2)), 1.91 – 1.76 (m, 1 H; H-C(2)), 1.75 – 1.61 (m, 1 H; H-C(8)), 1.60 – 1.48 (m, 4 H; H-C(4), H-C(9)), 1.41 – 1.35 (m, 1 H; H-C(8)), 1.41 – 1.21 (m, 12 H; 3 CH₃, H-C(8), H-C(3)), 1.05 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3 H; H-C(11))

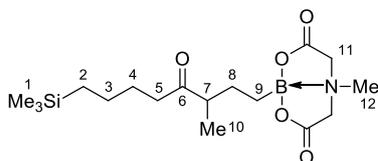
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 214.4 (C(6)), 169.31, 169.26 (OC=O, 2 dia), 148.9, 147.2, 134.9, 120.2, 111.8, 111.3 (C_{ar}), 62.9, 62.82, 62.75, 61.5 (OCH₂), 56.0, 55.9 (OCH₃), 46.36 (C(7)), 45.8 (d, J_{C-P} = 131.0 Hz; C(1)), 40.8, 35.7, 32.6 (C(8)), 29.5 (C(4)), 28.1 (d, J_{C-P} = 15.0 Hz; C(3)), 26.9 (d, J_{C-P} = 4.9 Hz; C(2)), 23.2 (C(9)), 16.59 (C(11)), 16.55, 16.51, 16.49, 16.45, 14.3 ppm (CH₃)

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 22.7 ppm (s)

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 3474 (br), 2936 (s), 2863 (m), 1733 (s), 1711 (m), 1517 (s), 1464 (m), 1369 (m), 1258 (s), 1240 (s), 1157 (m), 1028 (s), 969 (m), 805 cm⁻¹ (w)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₂₆H₄₃O₈P⁺: 514.2696

Found 241.2716

6-Methyl-2-[3-methyl-4-oxo-8-(trimethylsilyl)octyl]-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione**III.28k**

$$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{BNO}_5\text{Si}$$

$$M = 369.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.E**, dioxanthate **III.27k** (195 mg, 0.32 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 1 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (216 μ L, 0.70 mmol, 2.2 eq.) and AIBN (5 mg, 0.03 mmol, 10 mol%). After 1 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Diethyl ether/Acetone 9:1) afforded compound **III.28k** (101 mg, 86%) as a white solid.

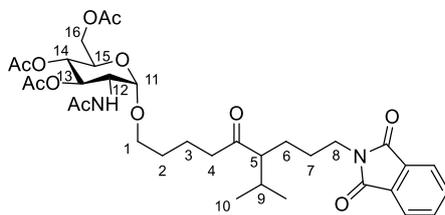
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.80 (dd, J = 16.3, 11.0 Hz, 2 H; H-C(11)), 3.69 (dd, J = 16.3, 13.5 Hz, 2 H; H-C(11)), 2.95 (s, 3 H; H-C(12)), 2.63 – 2.53 (m, 1 H; H-C(7)), 2.55 – 2.34 (m, 2 H; H-C(5)), 1.72 – 1.57 (m, 2 H; H-C(4)), 1.50 – 1.42 (m, 2 H; H-C(8)), 1.33 – 1.25 (m, 2 H; H-C(3)), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3 H; H-C(10)), 0.71 – 0.56 (m, 2 H; H-C(9)), 0.55 – 0.44 (m, 2 H; H-C(2)), –0.03 ppm (s, 9 H; H-C(1))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 215.9 (C(6)), 167.02, 166.92 (C=O), 62.3, 62.2 (C(11)), 48.4 (C(7)), 45.9 (C(12)), 41.4 (C(5)), 27.6, 27.1 (2 CH₂), 23.9 (C(3)), 17.0 (C(10)), 16.7 (C(2)), –1.54 ppm (C(1)) (C(9) not observed)

m.p. 99.5 – 104.9 °C

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2954, 1753, 1706, 1460, 1341, 1304, 1248, 1111, 992, 913, 861, 743 cm⁻¹

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₇H₃₂BNO₅Si⁺: 369.2143 Found 369.2148

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-Acetamido-2-(acetoxymethyl)-6-{[9-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-6-isopropyl-5-oxononyl]oxy}tetrahydro-2*H*-pyran-3,4-diyl diacetate**III.281**

$$\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{12}$$

$$M = 674.74 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.E**, dixanthate **III.271** (126 mg, 0.138 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 1 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (93 μ L, 0.30 mmol, 2.2 eq.) and AIBN (3 mg, 0.01 mmol, 10 mol%). After 2 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Acetone 6:4) afforded compound **III.281** (84 mg, 90%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.90 – 7.76 (m, 2 H; H-C_{ar}), 7.76 – 7.60 (m, 2 H; H-C_{ar}), 5.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H; NH), 5.26 – 5.16 (m, 1 H; H-C(13)), 5.11 (t, *J* = 9.7 Hz, 1 H; H-C(14)), 4.81 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H; H-C(11)), 4.41 – 4.29 (m, 1 H; H-C(12)), 4.24 (ddd, *J* = 12.4, 4.3, 1.1 Hz, 1 H; H-C(16)), 4.07 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1 H; H-C(16)), 3.98 – 3.89 (m, 1 H; H-C(15)), 3.73 – 3.60 (m, 3 H; H-C(1), H-C(8)), 3.46 – 3.35 (m, 1 H; H-C(1)), 2.62 – 2.39 (m, 2 H; H-C(4)), 2.36 – 2.27 (m, 1 H; H-C(5)), 2.09 (s, 3 H; OCOCH₃), 2.02 (s, 1.5 H; OCOCH₃), 2.01 (s, 1.5 H; OCOCH₃), 2.00 (s, 3 H; OCOCH₃), 1.95 (s, 1.5 H; OCOCH₃), 1.95 (s, 1.5 H; OCOCH₃), 1.86 (dq, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1 H; H-C(9)), 1.70 – 1.43 (m, 8 H; H-C(2), H-C(3), H-C(6), H-C(7)), 0.99 – 0.73 ppm (m, 6 H; H-C(10))

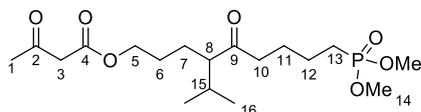
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 213.9 (C=O, ketone), 171.4, 170.8, 170.28, 170.26, 169.5, 168.5 (6 C=O), 134.09, 132.14, 123.4 (3 C_{ar}), 97.40, 97.38 (C(11)), 71.6 (C(13)), 68.3 (C(14)), 68.2 (C(1)), 67.8 (C(15)), 62.1 (C(16)), 58.4, 58.3 (C(5)), 51.9 (C(12)), 43.6, 43.5 (C(4)), 37.98, 37.96 (C(8)), 30.21, 30.17 (C(9)), 29.01, 28.99, 26.84, 26.82, 25.7 (3 CH₂), 23.3, 21.2, 20.9, 20.8 (4 OCH₃), 19.9 (CH₂), 19.84, 19.82 ppm (C(10))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 3350, 2951, 2876, 1748, 1712, 1681, 1530, 1467, 1438, 1398, 1370, 1236, 1130, 1041, 916, 727 cm⁻¹

HRMS (EI⁺) Calcd for [*M*-C₁₄H₂₀NO₉]⁺ C₂₀H₂₆NO₃⁺: 328.1913 Found 328.1913

9-(Dimethoxyphosphoryl)-4-isopropyl-5-oxononyl 3-oxobutanoate

III.28m



$$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{P}$$

$$M = 392.42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.E**, dioxanthate **III.27m** (103 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 1 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (110 μ L, 0.36 mmol, 2.2 eq.) and AIBN (3 mg, 0.16 mmol, 10 mol%). After 2 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Dichloromethane/Ethyl acetate 6:4) afforded compound **III.28m** (38 mg, 59%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.16 – 4.01 (m, 2 H; H–C(5)), 3.73 (d, J_{H-P} = 10.7 Hz, 3 H; H–C(14)), 3.45 (s, 2 H; H–C(3)), 2.47 (dt, J = 17.7, 7.0 Hz, 1 H; H–C(10)), 2.37 (dt, J = 17.8, 6.8 Hz, 1 H; H–C(10)), 2.32 – 2.22 (m, 1 H; H–C(8)), 2.26 (s, 3 H; H–C(1)), 1.87 (dq, J = 13.6, 6.8 Hz, 1 H; H–C(15)), 1.80 – 1.69 (m, 2 H; H–C(13)), 1.68 – 1.55 (m, 5 H), 1.53 – 1.39 (m, 3 H), 0.89 ppm (d, J = 6.7 Hz, 3 H; H–C(16)), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3 H; H–C(16))

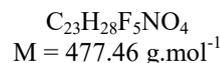
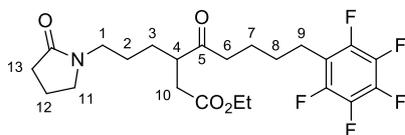
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 213.7, 200.7 (C=O), 167.2 (OC=O), 65.3 (C(5)), 58.5 (C(8)), 52.5 (C(14)), 52.4 (C(14)), 50.2 (C(3)), 43.2 (C(1)), 43.2 (C(15)), 30.4 (CH₂), 24.86 (d, J_{C-P} = 118.1 Hz, C(13)), 24.5 (CH₂), 24.25 (d, J_{C-P} = 40.2 Hz, C(12)), 22.16 (d, J_{C-P} = 5.1 Hz, C(11)), 21.3 (C(16)), 19.6 ppm (C(16))

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ = 34.5 ppm (s)

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 3456 (br), 2958, 1742, 1711, 1648, 1463, 1410, 1362, 1318, 1247, 1180, 1152, 1033, 814 cm⁻¹

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₈H₃₃O₇P⁺: 392.1964

Found 392.1979

Ethyl 4-oxo-3-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-8-(perfluorophenyl)octanoate **III.28n**

Following general procedure **III.E**, dixanthate **III.27n** (225 mg, 0.31 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 1.6 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (210 μ L, 0.68 mmol, 2.2 eq.) and AIBN (5 mg, 0.03 mmol, 10 mol%). After 1 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 4:6 \rightarrow 3:7) afforded compound **III.28n** (110 mg, 74%) as a colorless oil

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; OCH₂), 3.33 (t, J = 7.1 Hz, 2 H; H-C(11)), 3.32 – 3.17 (m, 2 H; H-C(1)), 2.97 (dtd, J = 10.6, 6.4, 4.4 Hz, H-C(4)), 2.79 – 2.67 (m, 3 H; H-C(9), H-C(10)), 2.68 – 2.57 (m, 1 H; H-C(6)), 2.53 (dt, J = 18.0, 6.8 Hz, 1 H; H-C(6)), 2.41 – 2.27 (m, 3 H; H-C(10), H-C(13)), 2.08 – 1.92 (m, 2 H; H-C(12)), 1.66 – 1.53 (m, 5 H; H-C(3), H-C(7), H-C(8)), 1.53 – 1.40 (m, 2 H; H-C(2)), 1.44 – 1.31 (m, 1 H; H-C(3)), 1.22 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 212.1 (C(5)), 175.1, 172.2 (2 C=O), 147.3 – 143.2 (m, C_{ar}), 141.2 – 137.6 (m, C_{ar}), 139.5 – 134.9 (m, C_{ar}), 115.0 (td, J_{C-F} = 18.9, 3.6 Hz, C_{ar}), 60.7 (OCH₂), 47.1 (C(11)), 46.6 (C(4)), 42.2 (C(1)), 41.9 (C(6)), 35.4 (C(10)), 31.0 (C(13)), 28.6 (C(8)), 28.5 (C(3)), 24.6 (C(2)), 22.7 (C(7)), 22.2 (C(9)), 17.9 (C(12)), 14.2 ppm (CH₃)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = –139.55 (d, J = 20.5 Hz), –153.36 (t, J = 20.6 Hz), –158.28 ppm (dt, J = 21.9, 10.9 Hz)

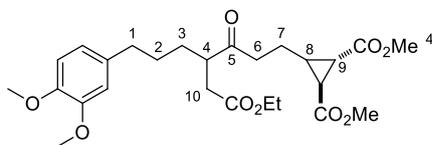
IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2940, 1733, 1713, 1688, 1521, 1503, 1464, 1426, 1373, 1287, 1188, 1121, 1034, 967 cm⁻¹

HRMS (EI⁺) Calcd for C₂₃H₂₈F₅NO₄⁺: 477.1938

Found 477.1955

Dimethyl 3-[7-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-3-oxoheptyl]cyclopropane-1,2-dicarboxylate

III.28o



$$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_9$$

$$M = 492.56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.E**, dioxanthone **III.27o** (293 mg, 0.41 mmol, 1.11 eq.) was heated at reflux in PhMe/*n*-C₆H₁₂ (1:1, 1.4 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (276 μ L, 0.90 mmol, 2.2 eq.) and AIBN (7 mg, 0.04 mmol, 10 mol%). After 1.5 h, the reaction was cooled down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 7:3) afforded compound **III.28o** (145 mg, 72%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.78 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 6.72 – 6.62 (m, 2 H; H-C_{ar}), 4.12 – 4.00 (m, 2 H; OCH₂), 3.86 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 6 H; OCH₃), 3.70 – 3.63 (m, 6 H; OCH₃), 2.93 (s, 1 H; H-C(4)), 2.79 – 2.65 (m, 1 H; H-C(10)), 2.64 – 2.57 (m, 1 H; H-C(6)), 2.57 – 2.44 (m, 3 H; H-C(1), H-C(6)), 2.33 (dd, J = 16.9, 4.3 Hz, 1 H; H-C(10)), 2.27 (dt, J = 9.1, 4.6 Hz, 1 H; H-C(9)), 2.17 – 2.12 (m, 1 H; H-C(9)), 1.98 – 1.87 (m, 1 H; H-C(7)), 1.85 – 1.76 (m, 2 H; H-C(7), H-C(8)), 1.64 – 1.47 (m, 3 H; H-C(2), H-C(3)), 1.45 – 1.33 (m, 1 H; H-C(3)), 1.21 ppm (td, J = 7.1, 3.2 Hz, 3 H; CH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 211.77, 211.73 (C(5)), 172.4, 172.2, 170.49, 170.47 (C=O), 149.0, 147.4, 134.30, 134.27, 120.2, 111.7, 111.31, 111.29 (C_{ar}), 60.77, 60.73 (OCH₂), 56.0, 55.9, 52.21, 52.19, 52.15 (OCH₃), 47.2, 47.1 (C(4)), 41.8, 41.7 (C(6)), 35.6, 35.5 (C(1), C(10)), 31.14, 31.12 (C(3)), 29.1, 29.0 (C(2)), 28.78, 28.76 (C(8)), 27.63, 27.57, 27.5, 27.4 (C(9)), 20.13, 20.10 (C(7)), 14.3 ppm (CH₃)

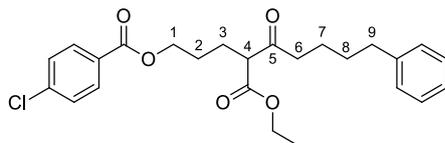
IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2938, 2859, 1727, 1591, 1516, 1439, 1329, 1262, 1238, 1197, 1169, 1029, 902, 808 cm⁻¹

HRMS (EI⁺) Calcd for C₂₆H₃₆O₉⁺: 492.2359

Found 492.2359

4-(Ethoxycarbonyl)-5-oxo-9-phenylnonyl 4-chlorobenzoate

III.28w



$$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClO}_5$$

$$M = 444.95 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$
Stepwise procedure:

Following general procedure **III.E**, dixanthate **III.27w** (1.62 g, 2.33 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 8 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (1.57 mL, 5.13 mmol, 2.2 eq.) and AIBN (38 mg, 0.23 mmol, 10 mol%). After 1 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 9:1) afforded compound **III.28w** (692 mg, 67%) as a colorless oil.

One-step procedure:

Dixanthate **III.17e** (408 mg, 1.10 mmol, 1.1 eq.) and allyl 4-chlorobenzoate (197 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) in EtOAc (1 mL) was heated to reflux under N₂ in presence of DLP. The reaction required 25 mol% DLP to reach total completion. After cooling at room temperature, allylbenzene (266 μL, 2.00 mmol, 2 eq.) was added, and the reaction mixture was heated again. The reaction required another 15 mol% DLP to reach total completion. Volatiles were removed under reduced pressure, and the crude was dissolved in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 3 mL) and heated at reflux in presence of tris(trimethylsilyl)silane (1.57 mL, 5.13 mmol, 2.2 eq.) and AIBN (38 mg, 0.23 mmol, 10 mol%) according to general procedure **III.E**. After 1 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 9:1) afforded compound **III.28w** (190 mg, 43% from allyl 4-chlorobenzoate) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.03 – 7.91 (m, 2 H; H–C_{ar}), 7.46 – 7.38 (m, 2 H; H–C_{ar}), 7.31 – 7.23 (m, 2 H; H–C_{ar}), 7.21 – 7.12 (m, 3 H; H–C_{ar}), 4.31 (td, J = 6.3, 1.5 Hz, 2 H; H–C(1)), 4.18 (qd, J = 7.1, 2.2 Hz, OCH₂), 3.48 (t, J = 7.3 Hz, 1 H; H–C(4)), 2.66 – 2.56 (m, 3 H; H–C(9), H–C(6)), 2.50 (dt, J = 17.5, 6.7 Hz, 1 H; H–C(6)), 2.04 – 1.92 (m, 2 H; H–C(3)), 1.80 – 1.70 (m, 2 H; H–C(2)), 1.67 – 1.56 (m, 4 H; H–C(7), H–C(8)), 1.24 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3 H; CH₃)

Peaks of the enol form (<10%) :

δ = 12.89 (s, 1 H; OH), 2.39 – 2.27 (m, 4 H), 1.86 – 1.79 ppm (m, 2 H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 204.8 (C(5)), 169.6 (C=O), 165.8 (C=O), 142.2 (C_{ar}), 139.6 (C_{ar}), 131.1 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.50 (C_{ar}), 128.46 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 64.7 (C(1)), 61.7 (OCH₂), 58.6 (C(4)), 42.0 (C(6)), 35.8 (C(9)), 30.9 (CH₂), 26.7 (C(2)), 24.8 (C(3)), 23.2 (CH₂), 14.2 ppm (CH₃)

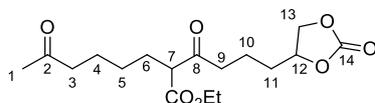
IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2938, 1717, 1595, 1489, 1453, 1403, 1369, 1274, 1173, 1118, 1105, 1092, 1015, 851, 761, 700 cm⁻¹

HRMS (EI⁺) Calcd for C₂₅H₂₉ClO₅⁺: 444.1704

Found 444.1662

Ethyl 7-oxo-2-[4-(2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)butanoyl]octanoate

III.28x



$$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_7$$

$$M = 342.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.E**, dixanthate **III.27x** (273 mg, 0.47 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 1.6 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (324 μ L, 1.06 mmol, 2.3 eq.) and AIBN (8 mg, 0.05 mmol, 10 mol%). After 1 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 8:2) afforded compound **III.28x** (126 mg, 79%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.76 – 4.64 (m, 1 H; H–C(12)), 4.54 (t, J = 8.2 Hz, 1 H; H–C(13)), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; OCH₂), 4.10 (td, J = 8.3, 3.3 Hz, 1 H; H–C(13)), 3.43 (t, J = 7.3 Hz, 1 H; H–C(7)), 2.76 – 2.63 (m, 1 H; H–C(9)), 2.56 (dd, J = 18.1, 3.6 Hz, 1 H; H–C(9)), 2.43 (t, J = 7.2 Hz, 2 H; H–C(3)), 2.12 (s, 3 H; H–C(1)), 1.83 (dd, J = 15.9, 7.3 Hz, 2 H; H–C(6)), 1.77 – 1.69 (m, 4 H; H–C(10), H–C(11)), 1.65 – 1.50 (m, 2 H; H–C(4)), 1.33 – 1.20 ppm (m, 5 H; H–C(5), CH₃)

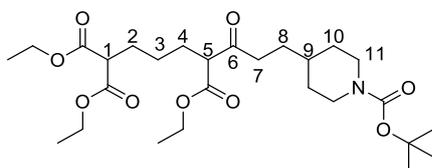
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 208.8 (C(2)), 204.6 (C(8)), 169.8 (OC=O), 155.0 (C(14)), 76.76 (C(12), 1st dia, visible in DEPT), 76.67 (C(12), 2nd dia, visible in DEPT), 69.4, 69.3 (C(13), 2 dia), 61.6 (OCH₂), 58.8 (C(7)), 43.2 (C(3)), 41.00, 40.95 (C(9), 2 dia), 33.1, 33.0 (CH₂, 2 dia), 30.1 (C(1)), 28.0 (C(6)), 26.9 (C(5)), 23.3 (C(4)), 18.5, 18.4 (CH₂, 2 dia), 14.3 ppm (CH₃)

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2939, 2869, 1799, 1739, 1713, 1449, 1368, 1169, 1065, 776 cm⁻¹

HRMS (EI⁺) Calcd for [M–C₂H₃O]⁺ C₁₅H₂₃O₆⁺: 297.1338 Found 297.1336

Triethyl 8-[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]-6-oxooctane-1,1,5-tricarboxylate

III.28y



$$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_9$$

$$M = 527.65 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following general procedure **III.E**, dixanthate **III.27y** (286 mg, 0.37 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 1.2 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (261 μ L, 0.85 mmol, 2.2 eq.) and AIBN (7 mg, 0.04 mmol, 10 mol%). After 3 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 8:2) afforded compound **III.28y** (159 mg, 81%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.24 – 4.12 (m, 6 H; OCH₂), 4.15 – 3.99 (br. m, 2 H; H–C(11)), 3.42 (t, J = 7.3 Hz, 1 H; H–C(5)), 3.30 (t, J = 7.5 Hz, 1 H; H–C(1)), 2.71 – 2.63 (br. m, 2 H; H–C(11)), 2.64 – 2.53 (m, 1 H; H–C(7)), 2.48 (dt, J = 17.7, 7.4 Hz, 1 H; H–C(7)), 1.94 – 1.81 (m, 4 H; H–C(2), H–C(4)), 1.62 (d, J = 12.5 Hz, 2 H; H–C(10)), 1.55 – 1.50 (m, 2 H; H–C(8)), 1.45 (s, 9 H; CH₃ (Boc)), 1.40 – 1.27 (m, 3 H; H–C(3), H–C(9)), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 9 H; CH₃ (esters)), 1.14 – 0.99 ppm (m, 2 H; H–C(10))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 205.0 (C(6)), 169.6, 169.3 (OC=O), 154.9 (NC=O), 79.3 (C(CH₃)₃), 61.5 (OCH₂), 58.7 (C(5)), 51.7 (C(1)), 44.2 – 43.6 (m, C(11)), 39.1 (C(7)), 35.3 (C(9)), 31.9 (C(10)), 29.8 (C(8)), 28.5 (3 CH₃ (Boc)), 28.4 (CH₂), 27.7 (CH₂), 25.2 (C(3)), 14.2, 14.1 ppm (3 CH₃)

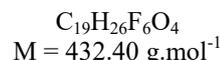
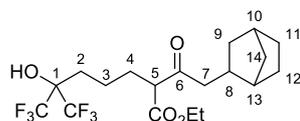
IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2980, 2934, 1867, 1732 (s, C=O), 1694 (s, C=O), 1448, 123, 1367, 1245, 1163, 1096, 1029, 864, 770 cm⁻¹

HRMS (EI⁺) Calcd for C₂₇H₄₅NO₉⁺: 527.3094

Found 527.3071

Ethyl 2-[2-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)acetyl]-7,7,7-trifluoro-6-hydroxy-6-(trifluoromethyl)heptanoate

III.28z

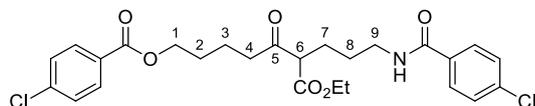


Following general procedure **III.E**, dixanthate **III.27z** (268 mg, 0.40 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 1.5 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (270 μ L, 0.88 mmol, 2.2 eq.) and AIBN (7 mg, 0.04 mmol, 10 mol%). After 2.5 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 92:8) afforded compound **III.28z** (120 mg, 69%) as a colorless oil and a mixture of two diastereomers (1:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	$\delta = 4.24 - 4.12$ (m, 2 H; OCH ₃), 4.02 (br. s, 1 H; OH), 3.43 (td, $J = 7.2, 2.6$ Hz, 1 H; H-C(5)), 2.55 (dd, $J = 17.2, 7.8$ Hz, 0.5 H; H-C(7), 1 st dia), 2.48 (dd, $J = 17.2, 7.2$ Hz, 0.5 H; H-C(7), 2 nd dia), 2.39 (dd, $J = 17.2, 7.8$ Hz, 0.5 H; H-C(7), 1 st dia), 2.32 (dd, $J = 17.2, 7.1$ Hz, 0.5 H; H-C(7), 2 nd dia), 2.18 (s, 1 H; H-C(10)), 1.98 – 1.90 (m, 2 H; H-C(2)), 1.86 (br. s, 1 H; H-C(8)), 1.87 – 1.78 (m, 2 H; H-C(4)), 1.54 – 1.43 (m, 6 H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH ₃), 1.22 – 1.19 (m, 2 H), 1.16 – 1.06 (m, 2 H), 0.98 – 0.86 ppm (m, 1 H)
¹³C NMR (101 MHz, CDCl ₃)	$\delta = 205.2$ (C(6)), 169.9 (C=O), 123.3 (q, $J_{C-F} = 287.8$ Hz), 76.1 (hept, $J_{C-F} = 29.1$ Hz), 61.8 (OCH ₂), 58.6 (C(5), 1 st dia), 58.5 (C(5), 2 nd dia), 49.5 (C(7)), 41.3 (CH), 41.1 (CH), 38.1 (C(9)), 38.0 (C(9)), 37.0 (CH), 36.9 (CH), 36.8 (CH), 36.8 (CH), 35.40 (CH ₂), 35.36 (CH ₂), 30.1 (CH ₂), 29.9 (CH ₂), 29.8 (CH ₂), 28.6 (CH ₂), 28.10 (C(4)), 28.07 (C(4)), 23.5 (CH), 19.9 (C(3)), 14.1 ppm (CH ₃)
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	$\delta = -71.97$ ppm (s)
IR (neat)	$\tilde{\nu} = 3423$ (br), 2952, 2873, 1707, 1457, 1373, 1212, 1145, 913, 744, 719 cm ⁻¹
HRMS (EI ⁺)	Calcd for C ₁₉ H ₂₆ F ₆ O ₄ ⁺ : 432.1735 Found 432.1729

9-(4-Chlorobenzamido)-6-(ethoxycarbonyl)-5-oxononyl 4-chlorobenzoate

III.28aa



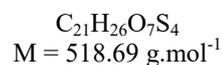
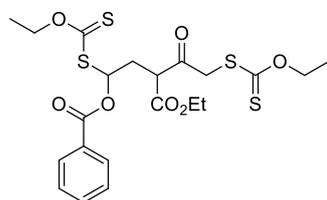
$$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{NO}_6$$

$$M = 522.42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

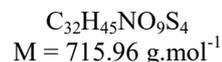
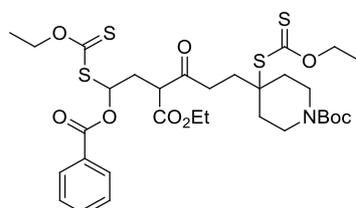
Following general procedure **III.E**, dixanthate **III.27aa** (395 mg, 0.52 mmol, 1 eq.) was heated at reflux in PhMe/*c*C₆H₁₂ (1:1, 1.6 mL) in presence of tris(trimethylsilyl)silane (350 μ L, 1.14 mmol, 2.2 eq.) and AIBN (8 mg, 0.05 mmol, 10 mol%). After 1 h, the reaction was cool down to room temperature and volatiles were removed under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 65:35) afforded compound **III.28aa** (218 mg, 80%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	$\delta = 8.04 - 7.90$ (m, 2 H; H-C _{ar}), $7.82 - 7.68$ (m, 2 H; H-C _{ar}), $7.45 - 7.35$ (m, 4 H; H-C _{ar}), 6.36 (br. s, 1 H; NH), 4.31 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H; H-C(1)), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; OCH ₂), 3.52 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H; H-C(6)), 3.49 – 3.36 (m, 2 H; H-C(9)), 2.77 – 2.63 (m, 1 H; H-C(4)), 2.63 – 2.50 (m, 1 H; H-C(4)), 2.00 – 1.85 (m, 2 H; H-C(7)), 1.79 – 1.71 (m, 4 H; H-C(2), H-C(3)), 1.68 – 1.55 (m, 2 H; H-C(8)), 1.26 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH ₃)
¹³C NMR (101 MHz, CDCl ₃)	$\delta = 204.9$ (C(5)), 169.8 (C=O), 166.6 (C=O), 165.9 (C=O), 139.6, 137.8, 133.0, 131.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5 (8 C _{ar}), 64.8 (C(1)), 61.8 (OCH ₂), 58.4 (C(6)), 41.7 (C(4)), 39.6 (C(9)), 28.1 (CH ₂), 27.3 (C(8)), 25.2 (C(7)), 20.0 (CH ₂), 14.2 ppm (CH ₃)
IR (neat)	$\tilde{\nu} = 3331, 2939, 1716, 1641, 1596, 1538, 1487, 1402, 1274, 1173, 1093, 1015, 849, 760, 685 \text{ cm}^{-1}$
HRMS (EI ⁺)	Calcd for C ₂₆ H ₂₉ Cl ₂ NO ₆ ⁺ : 521.1372 Found 521.1392

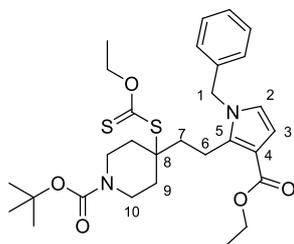
III.6 Pyrrole's synthesis

8-(Ethoxycarbonyl)-9-oxo-4,12-dithioxo-3,13-dioxa-5,11-dithiapentadecan-6-yl benzoate III.33

Following general procedure **III.A**, dixanthate **III.17e** (556 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq.) and vinyl benzoate (148 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) in EtOAc (1 mL) was heated to reflux in presence of DLP in N_2 . The reaction required 10 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 9:1) afforded compound **III.33** (456 mg, 88%) as an inseparable mixture of four isomers (two enol forms, and two diastereomers).

***tert*-Butyl 4-{6-(benzyloxy)-6-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-4-(ethoxycarbonyl)-3-oxohexyl}-4-[(ethoxycarbonothioyl)thio]piperidine-1-carboxylate** III.34

Following general procedure **III.B**, dixanthate **III.33** (396 mg, 0.76 mmol, 1 eq.) and methylene piperidine derivative (301 mg, 1.53 mmol, 2 eq.) in EtOAc (0.75 mL) was heated to reflux under N_2 in presence of DLP. The reaction required 25 mol% DLP to reach total completion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 8:2) afforded compound **III.34** (288 mg, 53%) as a mixture of inseparable diastereomers, which was directly used in the next step.

tert-Butyl 4-{2-[1-benzyl-3-(ethoxycarbonyl)-1H-pyrrol-2-yl]ethyl}-4-[(ethoxycarbonothioyl)thio]piperidine-1-carboxylate**III.35**

$$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$$

$$M = 560.77 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

A solution of compound **III.34** (288 mg, 0.40 mmol, 1 eq.) in dioxane (2.5 mL) was treated with benzylamine (131 μL , 1.20 mmol, 3 eq.) and PTSA (76 mg, 0.40 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was heated at reflux for 2 h and then allowed to cool down to room temperature. Volatiles were removed under reduced pressure. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/Ethyl acetate 85:15) afforded pyrrole **III.35** (158 mg, 71%) as a red oil.⁷

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.36 - 7.28$ (m, 3 H; H-C_{ar}), 7.02 – 6.92 (m, 2 H; H-C_{ar}), 6.59 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H; H-C(2)), 6.53 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H; H-C(3)), 5.02 (s, 2 H; H-C(1)), 4.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; SCSOCH₂), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; OCOCH₂), 3.76 (br. s, 2 H; H-C(10)), 3.25 (br. t, $J = 12.2$ Hz, 2 H; H-C(10)), 3.02 (br. s, 2 H; H-C(6)), 2.13 (br. s, 4 H; H-C(7), H-C(9)), 1.66 (ddd, $J = 14.5, 10.5, 4.2$ Hz, 2 H; H-C(9)), 1.45 (s, 9 H; C(CH₃)₃), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.34 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 212.5$ (C=S), 165.1, 154.7 (C=O), 139.3, 137.3, 129.1, 127.9, 126.4, 121.2, 112.6, 110.0 (C_{ar}), 79.8 (C(8)), 69.8, 59.5 (OCH₂), 58.2 (C(CH₃)₃), 50.3 (C(1)), 38.9 (C(7)), 34.6 (C(9)), 28.6 (C(CH₃)₃), 20.4 (C(6)), 14.8, 13.8 ppm (CH₃). (C(10) not observed)

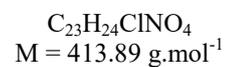
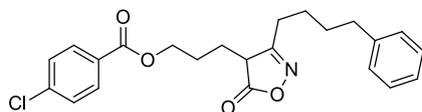
IR (neat) $\tilde{\nu} = 2978, 1695, 1551, 1499, 1424, 1366, 1224, 1140, 1117, 1041, 913, 731 \text{ cm}^{-1}$

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2^+$: 560.2379 Found 560.2366

⁷ Those conditions were optimized in our group: B. Quiclet-Sire, L. Quintero, G. Sanchez-Jimenez, S. Z. Zard, *Synlett* **2003**, 34, 75.

III.7 Synthesis of an alkyne

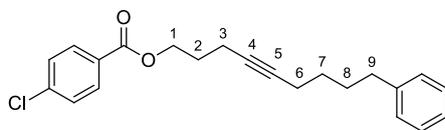
3-[5-Oxo-3-(4-phenylbutyl)-4,5-dihydroisoxazol-4-yl]propyl 4-chlorobenzoate **III.37c**



Compound **III.28w** (326 mg, 0.73 mmol, 1 eq.) was treated with hydroxylamine hydrochloride (77 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq.) and sodium acetate (90 mg, 1.10 mmol, 1.5 eq.) in ethanol (4 mL). The reaction mixture was heated at reflux for 7 h, cooled down to room temperature and partitioned between dichloromethane and H₂O. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 7:3 → 1:1) afforded isoxazolidinone **III.37c** (227 mg, 75%) as white solid and as a mixture of two isomers which were used directly in the next step.

9-Phénylnon-4-yn-1-yl 4-chlorobenzoate

III.42



$$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$$

$$M = 354.87 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

FeSO₄•H₂O (II) (987 mg, 3.55 mmol, 7 eq.) was dissolved in acetic acid (4.5 mL) in a three-necked round bottom flask and degassed with argon. Half of a degassed solution of NaNO₂ (352 mg, 5.10 mmol, 10 eq.) in H₂O (2.2 mL) was then added in one portion. The solution was then stirred for 10 min, until gas evolution was finished. The rest of the solution was then added dropwise over 30 min, simultaneously with a degassed solution of compound **III.37c** (210 mg, 0.51 mmol, 1eq) in acetic acid (2.7 mL), in order for both addition to finish at the same time. The reaction mixture was stirred for an additional 15 min. An argon stream was applied until the end of gas evolution. The solution is then partitioned between diethyl ether and H₂O. The combined organic layers were washed with aq. sat. NaHCO₃ (3 x) and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 9:1) afforded alkyne **III.42** (109 mg, 60%) as a colorless oil.⁸

¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	δ = 8.02 – 7.94 (m, 2 H; H-C _{ar}), 7.46 – 7.37 (m, 2 H; H-C _{ar}), 7.30 – 7.26 (m, 2 H; H-C _{ar}), 7.20 – 7.14 (m, 3 H; H-C _{ar}), 4.41 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H; H-C(1)), 2.66 – 2.57 (m, 2 H; H-C(9)), 2.33 (tt, <i>J</i> = 6.9, 2.4 Hz, 2 H; H-C(3)), 2.16 (tt, <i>J</i> = 7.1, 2.4 Hz, 2 H; H-C(6)), 1.94 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2 H; H-C(2)), 1.77 – 1.65 (m, 2 H; H-C(8)), 1.58 – 1.45 ppm (m, 2 H; H-C(7))
¹³ C NMR (101 MHz, CDCl ₃)	δ = 165.8 (C=O), 142.5, 139.5, 131.1, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 125.8 (8 C _{ar}), 81.1, 78.8 (C(4), C(5)), 64.2 (C(1)), 35.6 (C(9)), 30.7 (C(8)), 28.7 (C(7)), 28.3 (C(2)), 18.8 (C(6)), 15.8 ppm (C(3))
IR (neat)	$\tilde{\nu}$ = 3027, 2936, 2858, 1722, 1595, 1489, 1453, 1402, 1272, 1172, 1118, 1105, 1092, 1015, 850, 760, 699 cm ⁻¹
HRMS (EI ⁺)	Calcd for C ₂₂ H ₂₃ ClO ₂ ⁺ : 354.1387 Found 354.1393

⁸ Those conditions have been developed in our laboratory: (a) J. Boivin, L. El Kaim, P. G. Ferro, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5321. (b) J. Boivin, S. Huppé, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8735.

IV. Alkylation of *gem*- α -Dichloroketones¹

IV.1 General procedures

General Procedure IV.A: Xanthate Addition-Transfer

A stirred solution of xanthate **IV.14**, **IV.17** or **IV.18** (2x mmol) and the olefin (1x mmol) in EtOAc (1 mL/mmol) was refluxed for 10–15 min under an atmosphere of nitrogen to remove traces of oxygen. The ensuing deoxygenated solution was treated with DLP (5–10 mol %) every hour until TLC analysis indicated that most of the olefin had been consumed. The reaction mixture was then allowed to cool down to room temperature, and volatiles were removed under reduced pressure. Flash chromatography afforded the desired xanthate adduct.

General Procedure IV.B: Indolines preparation *via* radical cyclization

A solution of xanthate adduct (x mmol) in EtOAc (10x mL) was heated to reflux for 10–15 min. DLP (25 mol%) was then added every hour until total consumption of the starting material was detected by TLC analysis (typically, the reaction requires 125 mol% DLP to reach total conversion). Volatiles were removed under reduced pressure, and flash chromatography afforded the corresponding indoline.

General Procedure IV.C: Ozonolysis²

A solution of the xanthate adduct (x mmol) in a mixture of acetone/H₂O 97:3 (10x mL) was cooled to –78 °C. A stream of ozone diluted with oxygen was bubbled through the solution. Once an obvious blue colour was persistent in solution, and TLC showed no starting material any more, the ozone generator was switched off and pure oxygen was allowed to bubble through the reaction mixture for a further ten minutes to remove traces of ozone. The resulting clear solution was then warmed to room temperature before being diluted with EtOAc and washed with brine. The separated organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield the pure thiocarbonate derivative. Where necessary, further purification was carried out via subjection of the crude product to flash chromatography.

¹ Refers to the molecules described in “Chapitre IV”

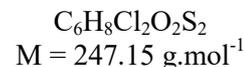
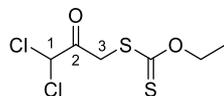
² This method has been developed in our group: B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 543.

General Procedure IV.D: Favorskii Rearrangement

A stirred solution of the *gem*- α -dichloroketo compound (x mmol) in MeOH (0.1 – 0.3 mL/mmol) was treated with NEt₃ (3x mmol) at room temperature. After 24 to 48 hours, the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with H₂O. The separated aqueous phase was extracted twice with EtOAc, and the combined organic extracts were dried over MgSO₄ before being concentrated under reduced pressure. The brown oil thus obtained was subjected to flash chromatography. Concentration of the relevant fractions afforded the Z-enone.

General Procedure IV.E: Reduction with H₂O•BEt₃

A solution of xanthate (x mmol) and H₂O (10x mmol) in PhMe (10 mL/mmol) was degassed with argon for 10–15 min. It was then treated with a solution of BEt₃ in hexanes (1 M, 4x mmol) and opened to air. After complete conversion, the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with H₂O and brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography afforded the reduced product.

IV.2 Xanthates **IV.14** and **IV.18****S-(3,3-Dichloro-2-oxopropyl) O-ethyl carbonodithioate****IV.14**

A vigorously stirred 10:1 mixture of 1,1,3-trichloroacetone (**IV.15**) (67 mL, 624 mmol, 10 eq.)/Et₂O (7 mL) was cooled to ca. -10° C (ice/salt bath) under an atmosphere of nitrogen (occasionally, additional small amounts of Et₂O were added to prevent crystallisation of the 1,1,3-trichloroacetone). Potassium *O*-ethyl xanthate (10 g, 62.4 mmol, 1 eq.) was added in small portions over 1 h. Upon completion of the addition, the heterogeneous reaction mixture was stirred for a further 0.25 h. The reaction mixture was then diluted with Et₂O (250 mL) and washed with H₂O (150 mL). The separated organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The yellow liquid thus obtained was then redissolved in petroleum spirit (300 mL) and washed with H₂O (100 mL) to remove remaining traces of 1,1,3-trichloroacetone. The separated organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was subjected to flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Et₂O 24:1). Concentration of the relevant fractions afforded xanthate **IV.14** (11.7 g, 76%) as a pale yellow oil.

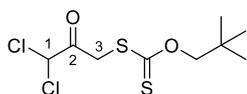
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.19 (s, 1 H; H-C(1)), 4.62 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; OCH₂), 4.36 (s, 2 H; H-C(3)), 1.40 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3 H; CH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 212.2 (C=S), 189.7 (C=O), 71.3(OCH₂), 69.4 (C(1)), 39.9 (C(3)), 13.6 ppm (CH₃)

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2988 (m), 2941 (w), 2251 (m), 1746 (s), 1444 (m), 1367 (m), 1238 (s), 1113 (m), 1049 cm⁻¹ (s)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₆H₈Cl₂O₂S₂⁺: 245.9343

Found 245.9336

S-(3,3-Dichloro-2-oxopropyl) O-neopentyl carbonodithioate**IV.18**
$$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S}_2$$
$$M = 289.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to the procedure described for xanthate **IV.14**, 1,1,3-trichloroacetone (**IV.15**) (16 mL, 98.8 mmol) was allowed to react with potassium *O*-neopentyl xanthate (2 g, 9.8 mmol). Purification via flash chromatography (SiO₂, Petroleum ether/Et₂O 100:0 → 24:1) afforded xanthate **IV.18** (1.76 g, 62%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.20$ (s, 1 H; H-C(1)), 4.41 (s, 2 H; OCH₂), 4.26 (s, 2 H; H-C(3)), 1.01 ppm (s, 9 H; CH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 213.1$ (C=S), 190.1 (C=O), 84.8 (OCH₂), 69.7 (C(1)), 40.2 (C(3)), 32.1 (C(CH₃)₃), 26.6 ppm (CH₃)

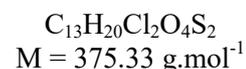
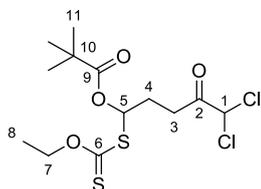
IR (neat) $\tilde{\nu} = 2961$ (m), 2871 (m), 1745 (m), 1478 (w), 1368 (m), 1235 (s), 1067 (s), 1028 (m), 949 (w), 820 (w), 744 cm⁻¹ (w)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₉H₁₄Cl₂O₂S₂⁺: 287.9812 Found 287.9818

IV.3 Radical additions

5,5-Dichloro-1-[(ethoxycarbothioyl)thio]-4-oxopentyl pivalate

IV.19c



According to general procedure **IV.A**, vinyl pivalate (1.47 mL, 10.0 mmol, 2 eq.) and xanthate **IV.14** (1.24 g, 5.00 mmol, 1 eq.) were heated at reflux in EtOAc (5 mL), and the reaction required 5 mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum Ether/Et₂O 96:4) afforded title compound **IV.19c** (1.55 g, 82%) as a yellow liquid.

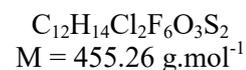
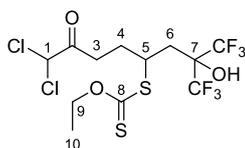
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.64 (t, J = 6.5 Hz, 1 H; H-C(5)), 5.84 (s, 1 H; H-C(1)), 4.84 – 4.53 (m, 2 H; H-C(7)), 3.07 – 2.92 (m, 2 H; H-C(3)), 2.42 – 2.20 (m, 2 H; H-C(4)), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; H-C(8)), 1.20 ppm (s, 9 H; H-C(11))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 209.8 (C=S), 195.6 (C(2)), 176.9 (C(9)), 79.8 (C(5)), 70.5 (C(7)), 69.8 (C(1)), 39.1 (C(10)), 30.9 (C(3)), 28.6 (C(4)), 27.1 (C(9)), 13.81 ppm (C(7))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2978 (m), 2936 (m), 2873 (m), 1739 (very s), 1480 (m), 1461 (m), 1443 (w), 1397 (m), 1368 (m), 1274 (m), 1230 (very s), 1134 (very s), 1112 (m), 1050 (s), 1033 (s), 913 (w), 797 (m), 732 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for $[M-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$ C₁₀H₁₅Cl₂O₃⁺: 253.0398

Found 253.0393

**S-[8,8-Dichloro-1,1,1-trifluoro-2-hydroxy-7-oxo-2-(trifluoromethyl)octan-4-yl]
O-ethyl carbonodithioate****IV.19f**

According to general procedure **IV.A**, 1,1,1-trifluoro-2-(trifluoromethyl)pent-4-en-2-ol (416 mg, 2.00 mmol, 2 eq.) and xanthate **IV.14** (257 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) were heated at reflux in EtOAc (1 mL), and the reaction required 30 mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum Ether/EtOAc 95:5) afforded compound **IV.19f** (281 mg, 62%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.84 (s, 1 H; H-C(1)), 4.67 (qd, J = 7.1, 1.0 Hz, 2 H; H-C(9)), 4.26 (br. s, 1 H; HO), 4.12 – 3.89 (m, 1 H; H-C(5)), 3.03 (t, J = 7.5 Hz, 2 H; H-C(3)), 2.49 (dd, J = 16.6, 4.8 Hz, 1 H; H-C(6)), 2.41 – 2.28 (m, 2 H; H-C(6), H-C(4)), 2.09 – 1.87 (m, 1 H; H-C(4)), 1.44 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3 H; H-C(10))

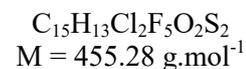
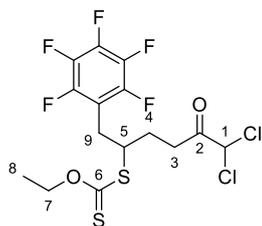
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 211.9 (C=S), 196.7 (C=O), 123.0 (q, J_{C-F} = 286.4 Hz; CF₃), 76.8 – 75.5 (m; C(7)), 71.0 (C(9)), 69.8 (C(1)), 44.6 (C(5)), 35.0 (C(6)), 32.5 (C(3)), 29.2 (C(4)), 13.8 ppm (C(10))

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -72.09 (q, J = 9.8 Hz), -72.64 ppm (q, J = 9.9 Hz)

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 3456 (br. m), 2988 (m), 1738 (m), 1446 (m), 1371 (m), 1217 (s), 1147 (m), 1114 (m), 1048 (s), 1004 (w), 938 (w), 853 (w), 793 (w), 767 (w), 722 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₂H₁₄Cl₂F₆O₃S₂⁺: 453.9666

Found 453.9670

S-[6,6-Dichloro-5-oxo-1-(perfluorophenyl)hexan-2-yl] O-ethyl carbonodithioate IV.19g

According to the general procedure **IV.A**, allylpentafluorobenzene (230 μL , 1.50 mmol, 3 eq.) was allowed to react with xanthate **IV.14** (124 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) for 1.5 h, and the reaction required 20 mol% of DLP to reach total conversion. Purification via flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum Ether/ Et_2O 19:1) afforded adduct **IV.19g** (197 mg, 86%) as a pale yellow oil.

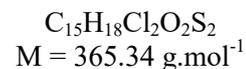
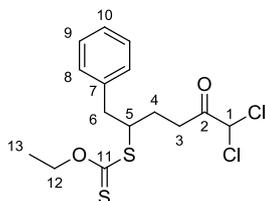
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.82$ (s, 1 H; H-C(1)), 4.60 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; H-C(7)), 4.03 (dtd, $J = 9.9, 7.6, 4.4$ Hz, 1 H; H-C(5)), 3.19 – 3.07 (m, 2 H; H-C(9)), 3.04 (dd, $J = 7.7, 6.6$ Hz, 2 H; H-C(3)), 2.14 (dtd, $J = 14.9, 7.5, 4.3$ Hz, 1 H; H-C(4)), 1.94 (ddt, $J = 14.3, 10.0, 6.8$ Hz, 1 H; H-C(4)), 1.41 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(8))

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 212.3$ (C=S), 196.2 (C=O), 148.00 – 143.61 (m, C_{ar}), 142.43 – 139.06 (m, C_{ar}), 139.06 – 135.69 (m, C_{ar}), 114.14 – 108.07 (m, C_{ar}), 70.6 (C(7)), 69.8 (C(1)), 49.3 (C(5)), 32.4 (C(3)), 28.1 (C(6)), 27.5 (C(4)), 13.7 ppm (C(8))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2986$ (m), 2960 (m), 2929 (m), 2852 (s), 1736 (s), 1657 (m), 1521 (s), 1505 (s), 1446 (w), 1367 (w), 1300 (m), 1226 (s), 1125 (m), 1113 (m), 1051 (s), 1004 (w), 974 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: 453.9654

Found 453.9659

S-(6,6-Dichloro-5-oxo-1-phenylhexan-2-yl) O-ethyl carbonodithioate**IV.19h**

According to general procedure **IV.A**, allylbenzene (266 μL , 2.00 mmol, 2 eq.) and xanthate **IV.14** (247 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) were heated at reflux in EtOAc (1 mL), and the reaction required 20mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum Ether/ Et_2O 97:3) afforded title compound **IV.19h** (265 mg, 73%) as a yellow oil.

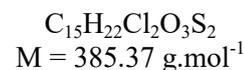
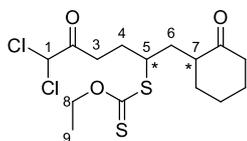
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.38 - 7.22$ (m, 5 H; H-C_{ar}), 5.78 (s, 1 H; $\text{H-C}(1)$), 4.63 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; $\text{H-C}(12)$), 4.00 (dddd, $J = 10.0, 8.5, 6.0, 4.2$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(5)$), 3.18 (dd, $J = 13.9, 5.9$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(6)$), 3.02 (ddd, $J = 18.3, 9.0, 5.4$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(3)$), 2.92 (ddd, $J = 18.2, 9.7, 6.4$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(3)$), 2.87 (dd, $J = 13.9, 8.5$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(6)$), 2.13 (dddd, $J = 15.2, 9.0, 6.4, 4.3$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(4)$), 1.86 (dtd, $J = 14.8, 9.2, 5.4$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(4)$), 1.42 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; $\text{H-C}(13)$)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 213.7$ (C=S), 196.4 (C=O), 138.2 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 70.2 (C(12)), 69.9 (C(1)), 51.6 (C(5)), 41.6 (C(6)), 32.8 (C(3)), 27.0 (C(4)), 13.9 ppm (C(13))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2984$ (m), 2924 (m), 1734 (s), 1603 (w), 1495 (m), 1454 (m), 1403 (w), 1366 (m), 1291 (w), 1218 (s), 1146 (m), 1111 (m), 1050 (s), 1002 (w), 788 (m), 750 (m), 701 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S}_2^+$: 364.0125

Found 364.0131

S-[6,6-Dichloro-5-oxo-1-(2-oxocyclohexyl)hexan-2-yl] O-ethyl carbonodithioate IV.19i

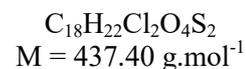
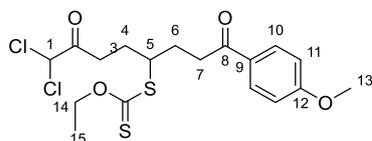
According to general procedure **IV.A**, 2-allylcyclohexanone (276 mg, 2.00 mmol, 2 eq.) and xanthate **IV.14** (247 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) were heated at reflux in EtOAc (1 mL), and the reaction required 30 mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum Ether/EtOAc 95:5) afforded compound **IV.19i** (274 mg, 71%) as a yellow oil and as an inseparable mixture of two diastereoisomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.87 (s, 0.5 H; H-C(1), 1st dia), 5.83 (s, 0.5 H; H-C(1), 2nd dia), 4.72 – 4.49 (m, 2 H; H-C(8)), 3.91 – 3.63 (m, 1 H; H-C(5)), 3.10 – 2.95 (m, 2 H; H-C(3)), 2.64 – 2.46 (m, 1 H; H-C(7)), 2.46 – 2.38 (m, 1 H), 2.38 – 2.15 (m, 4 H), 2.11 (m, 3.5 H), 2.06 – 1.91 (m, 0.5 H), 1.86 (m, 0.5 H), 1.79 – 1.58 (m, 1.5 H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5 H; H-C(9), 1st dia), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.5 H; H-C(9), 2nd dia), 1.37 – 1.24 ppm (m, 1 H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 214.2, 214.1 (C=S), 212.4, 212.2 (C=O), 196.7, 196.6 (C=O), 70.4, 70.3 (C(8)), 70.02, 69.97 (C(1)), 49.6 (C(5), 1st dia), 48.5, 48.4 (C(7)), 48.2 (C(5), 2nd dia), 42.5, 42.2, 35.4, 34.8, 34.0, 33.5, 32.9, 32.5, 29.9, 29.5, 28.4, 28.0, 25.5, 25.2 (7 CH₂, 2 dia), 13.9, 13.90 ppm (C(9))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2932 (m), 2859 (m), 1736 (m), 1708 (s), 1447 (m), 1404 (w), 1368 (m), 1291 (w), 1218 (s), 1146 (w), 1130 (m), 1111 (m), 1048 (s), 1004 (w), 791 (m), 730 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₅H₂₂Cl₂O₃S₂⁺: 384.0387 Found 384.0393

S-[8,8-Dichloro-1-(4-methoxyphenyl)-1,7-dioxooctan-4-yl] O-ethyl carbonodithioate**IV.19j**

According to general procedure **IV.A**, 1-(4-methoxyphenyl)pent-4-en-1-one (190 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) and xanthate **IV.14** (400 mg, 1.62 mmol, 1.6 eq.) were heated at reflux in EtOAc (1 mL), and the reaction required 30 mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum Ether/EtOAc 9:1) afforded compound **IV.19j** (395 mg, 90%) as a yellow oil.

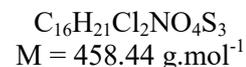
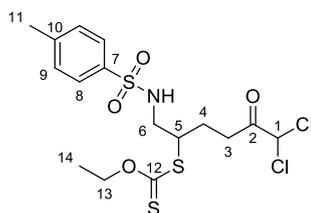
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 2 H; H-C_{ar}), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 2 H; H-C_{ar}), 5.85 (s, 1 H; H-C(1)), 4.71 – 4.47 (m, 2 H; H-C(14)), 3.94 – 3.80 (m, 1 H; H-C(5)), 3.87 (s, 3 H; H-C(14)), 3.11 (ddd, J = 8.2, 6.4, 5.1 Hz, 2 H; H-C(3)), 3.04 (t, J = 7.7 Hz, 2 H; H-C(7)), 2.31 – 2.12 (m, 2 H), 2.12 – 1.93 (m, 2 H), 1.40 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3 H; H-C(15))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 213.8 (C=S), 197.6 (C=O), 196.6 (C=O), 163.7 (C(12)), 130.5 (C(10)), 130.0 (C(9)), 113.9 (C(11)), 70.4 (C(14)), 70.0 (C(1)), 55.6 (C(13)), 50.6 (C(5)), 35.5 (CH₂), 32.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.12 (CH₂), 29.06 (CH₂), 13.9 ppm (C(15))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2932 (m), 1735 (m), 1674 (s), 1599 (s), 1575 (m), 1510 (m), 1443 (m), 1418 (m), 1366 (m), 1308 (m), 1217 (s), 1170 (s), 1111 (m), 1047 (s), 913 (m), 839 (w), 743 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₈H₂₂Cl₂O₄S₂⁺: 436.0337

Found 436.0341

S-[6,6-Dichloro-1-(4-methylphenylsulfonamido)-5-oxohexan-2-yl] O-ethyl carbonodithioate**IV.191**

According to general procedure **IV.A**, *N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide (211 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) and xanthate **IV.191** (494 mg, 2.00 mmol, 2 eq.) were heated at reflux in EtOAc (1 mL), and the reaction required 30mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum Ether/EtOAc 8:2) afforded compound **IV.191** (339 mg, 74%) as an orange oil.

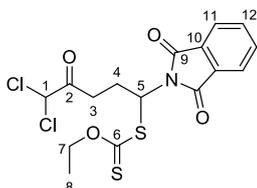
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2 H; H-C_{ar}), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2 H; H-C_{ar}), 5.82 (s, 1 H; H-C(1)), 5.04 (t, J = 6.6 Hz, 1 H; NH), 4.60 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; H-C(13)), 3.79 (dq, J = 11.0, 5.9 Hz, 1 H; H-C(5)), 3.23 (t, J = 6.4 Hz, 2 H; H-C(6)), 3.03 – 2.91 (m, 2 H; H-C(3)), 2.42 (s, 3 H; H-C(11)), 2.17 (dtd, J = 14.8, 7.4, 4.8 Hz, 1 H; H-C(4)), 1.89 (ddt, J = 14.4, 9.6, 6.8 Hz, 1 H; H-C(4)), 1.39 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3 H; H-C(14))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 212.4 (C=S), 196.3 (C=O), 143.8 (C_{ar}), 137.0 (C_{ar}), 130.0 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 70.7 (C(13)), 69.8 (C(1)), 50.0 (C(5)), 46.5 (C(6)), 32.4 (C(3)), 25.2 (C(4)), 21.7 (C(11)), 13.82 ppm (C(14))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 3282 (br), 2982 (m), 2926 (m), 1735 (s), 1598 (m), 1495 (w), 1443 (m), 1330 (s), 1222 (s), 1160 (s), 1111 (m), 1093 (m), 10448 (s), 913 (w), 814 (m), 734 (w), 706 (s), 664 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₆H₂₁Cl₂NO₄S₃⁺: 457.0010

Found 457.0024

S-[5,5-Dichloro-1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-oxopentyl] O-ethyl carbonodithioate**IV.19o**

$$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}_2$$

$$M = 420.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **IV.A**, *N*-vinylphthalimide (346 mg, 2.00 mmol, 1 eq.) and xanthate **IV.14** (989 mg, 4.00 mmol, 2 eq.) were heated at reflux in EtOAc (2 mL), and the reaction required 30 mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum Ether/EtOAc 9:1) afforded compound **IV.19o** (573 mg, 68%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.87$ (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2 H; H-C(11)), 7.76 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2 H; H-C(12)), 6.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H; H-C(5)), 5.81 (s, 1 H; H-C(1)), 4.64 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; H-C(7)), $3.12 - 2.91$ (m, 2 H; H-C(3)), 2.58 (qd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2 H; H-C(4)), 1.41 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H; H-C(8))

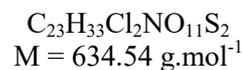
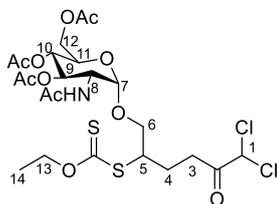
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.7$ (C=S), 195.5 (C=O), 166.9 (C=O), 134.6 (C(12)), 131.7 (C(10)), 123.9 (C(11)), 70.8 (C(7)), 69.7 (C(1)), 57.1 (C(5)), 32.1 (C(3)), 27.9 (C(4)), 13.9 ppm (C(8))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2983$ (m), 1780 (m), 1717 (s), 1612 (w), 1469 (m), 1380 (m), 1335 (w), 1232 (m), 1111 (m), 1045 (m), 882 (m), 793 (m), 719 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₆H₁₅Cl₂NO₄S₂⁺: 418.9820

Found 418.9836

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-Acetamido-2-(acetoxymethyl)-6-({6,6-dichloro-2-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-5-oxohexyl}oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4-diyl diacetate **IV.19p**



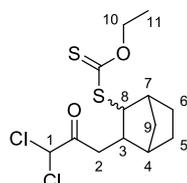
According to general procedure **IV.A**, (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-acetamido-2-(acetoxymethyl)-6-(allyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4-diyl diacetate (230 mg, 0.59 mmol, 1 eq.) and xanthate **IV.14** (293 mg, 1.19 mmol, 2 eq.) were heated at reflux in EtOAc (0.6 mL), and the reaction required 15 mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO₂; Et₂O/EtOAc 8:2) afforded compound **IV.19p** (310 mg, 83%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.86 (s, 0.5 H; H-C(1), 1st dia), 5.85 (s, 0.5 H; H-C(1), 2nd dia), 5.84 (d, J = 8.7 Hz, 0.5 H; NH, 1st dia), 5.78 (d, J = 9.4 Hz, 0.5 H; 0.5 H; NH, 2nd dia), 5.23 – 5.09 (m, 2 H; CH, H-C(9)), 4.90 (d, J = 3.8 Hz, 0.5 H; H-C(7), 1st dia), 4.87 (d, J = 3.7 Hz, 0.5 H; H-C(7), 2nd dia), 4.68 (q, J = 7.1 Hz, 1 H; H-C(13), 1st dia), 4.67 (q, J = 7.1 Hz, 1 H; H-C(13), 2nd dia), 4.36 (tdd, J = 9.6, 5.6, 3.7 Hz, 1 H; H-C(8)), 4.24 (ddd, J = 12.3, 6.3, 4.4 Hz, 1 H; H-C(12)), 4.10 (ddd, J = 12.4, 6.5, 4.0 Hz, 1 H; H-C(12)), 4.03 – 3.96 (m, 2 H; H-C(5), CH), 3.96 – 3.83 (m, 1 H; H-C(6)), 3.66 (dd, J = 10.3, 5.0 Hz, 0.5 H; H-C(6)), 3.60 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 0.5 H; H-C(6)), 3.13 – 2.82 (m, 2 H; H-C(3)), 2.39 – 2.21 (m, 1 H; H-C(4)), 2.09 (s, 1.5 H; CH₃), 2.09 (s, 1.5 H; CH₃), 2.03 (s, 3 H; CH₃), 2.02 (s, 3 H; CH₃), 1.99 (s, 1.5 H; CH₃), 1.97 (s, 1.5 H; CH₃), 1.96 – 1.84 (m, 1 H; H-C(4)), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 1.5 H; H-C(14), 1st dia), 1.43 ppm (t, J = 7.1 Hz, 1.5 H; H-C(14), 2nd dia)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 213.0, 212.8 (C=S), 196.6, 196.5 (C(2)), 171.44, 171.41, 170.7, 170.3, 170.2, 169.4 (OC=O), 98.1, 97.8 (C(7)), 71.4 (CH), 70.84, 70.80 (C(13)), 70.6, 70.3 (C(6)), 69.89, 69.87 (C(1)), 68.4 (CH), 68.3 (CH), 62.10, 62.07 (C(12)), 52.11, 52.08 (C(8)), 50.1, 49.7 (C(5)), 32.4 (C(3)), 25.2, 24.9 (C(4)), 23.29, 23.26, 20.9, 20.7 (4 CH₃), 13.92, 13.90 ppm (C(14))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 3301 (br m), 2956 (m), 1747 (s), 1667 (m), 1529 (m), 1443 (w), 1367 (m), 1229 (w), 1114 (m), 1045 (s), 914 (w), 735 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for [*M*-C₃H₅OS₂] C₂₀H₂₈Cl₂NO₁₀⁺: 512.1090 Found 512.1086

S-[3-(3,3-Dichloro-2-oxopropyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl] O-ethyl carbonodithioate**IV.19q**

$$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S}_2$$

$$M = 341.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **IV.A**, norbornene (94 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) and xanthate **IV.14** (494 mg, 2.00 mmol, 2 eq.) were heated at reflux in EtOAc (1 mL), and the reaction required 20 mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum Ether/Et₂O 99:1) afforded compound **IV.19q** (193 mg, 57%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Major product (cis)
 $\delta = 5.78$ (s, 1 H; H-C(1)), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; H-C(10)), 3.80 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1 H; H-C(8)), 2.81 – 2.73 (m, 2 H; H-C(2)), 2.56 – 2.49 (m, 1 H; H-C(3)), 2.30 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H; H-C(4)), 1.98 (dd, $J = 4.3, 1.8$ Hz, 1 H; H-C(7)), 1.68 – 1.49 (m, 3 H; CH₂), 1.46 – 1.27 (m, 2 H; CH₂), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(11)), 1.15 ppm (dt, $J = 10.4, 1.8$ Hz, 1 H; CH₂)

characteristic peaks for minor product (trans)

$\delta = 5.72$ (s, 1 H; H-C(1)), 4.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H; H-C(10)), 3.52 (ddd, $J = 6.1, 3.8, 2.3$ Hz, 1 H; H-C(8)), 2.97 – 2.81 (m, 2 H; H-C(2)), 2.61 – 2.55 (m, 1 H; H-C(3)), 1.86 – 1.74 ppm (m, 1 H; H-C(7))

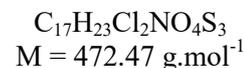
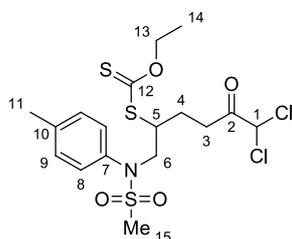
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) Major product (cis)
 $\delta = 214.4$ (C=S), 196.1 (C=O), 70.14 (C(10)), 70.12 (C(1)), 56.5 (C(8)), 44.3 (C(4)), 42.2 (CH), 42.1 (CH), 38.4 (C(2)), 34.9 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.0 (CH₂), 13.92 ppm (C(11))

characteristic peaks for minor product (trans)

$\delta = 215.2$ (C=S), 195.84 (C=O), 70.1 (C(1)), 70.0 (C(10)), 56.9 (C(8)), 44.1 (CH), 41.7 (CH), 41.1 (CH), 40.4 (CH₂), 36.3 (CH₂), 29.7 (CH₂), 23.5 (CH₂), 14.0 ppm (C(11))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2955$ (m), 2873 (m), 1734 (m), 1456 (m), 1370 (m), 1213 (s), 1145 (w), 1111 (m), 1050 (s), 946 (w), 799 (m), 726 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₃H₁₈Cl₂O₂S₂⁺: 340.0125 Found 340.0124

S-[6,6-Dichloro-5-oxo-1-(*N*-*p*-tolylmethanesulfonamido)hexan-2-yl] *O*-ethyl carbonodithioate**IV.19s**

According to general procedure **IV.A**, *N*-allyl-*N*-(*p*-tolyl)methanesulfonamide³ (451 mg, 2.00 mmol, 1 eq.) and xanthate **IV.14** (989 mg, 4.00 mmol, 2 eq.) were heated at reflux in EtOAc (2 mL), and the reaction required 30 mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum Ether → Petroleum Ether/Et₂O 8:2) afforded compound **IV.19s** (868 mg, 91%) as a yellow oil.

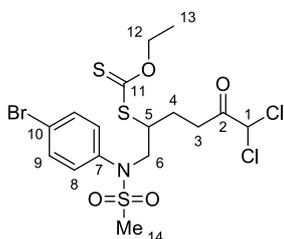
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2 H; H-C_{ar}), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2 H; H-C_{ar}), 5.80 (s, 1 H; H-C(1)), 4.56 (q, J = 7.1 Hz, 1 H; H-C(13)), 3.99 – 3.84 (m, 2 H; H-C(6)), 3.69 (tdd, J = 9.7, 6.1, 3.8 Hz, 1 H; H-C(5)), 3.07 – 2.90 (m, 2 H; H-C(3)), 2.89 (s, 3 H; H-C(15)), 2.47 – 2.39 (m, 1 H; H-C(4)), 2.38 (s, 3 H; H-C(11)), 1.98 – 1.83 (m, 1 H; H-C(4)), 1.33 ppm (t, J = 7.1 Hz, 2 H; H-C(14))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 212.3 (C=S), 196.2 (C=O), 138.9 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 130.4 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 70.4 (C(13)), 69.9 (C(1)), 53.7 (C(6)), 48.4 (C(5)), 37.4 (C(15)), 32.1 (C(3)), 24.6 (C(4)), 21.3 (C(11)), 13.8 ppm (C(14))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2984 (m), 2929 (m), 1738 (s), 1510 (s), 1444 (m), 1340 (s), 1223 (s), 1154 (s), 1112 (m), 1046 (s), 963 (m), 881 (w), 821 (s), 798 (m), 759 (m), 721 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₇H₂₃Cl₂NO₄S₃⁺: 4721.0166 Found 471.0150

³ B. Metayer, A. Martin-Mingot, D. Vullo, C. T. Supuran, S. Thibaudeau, *Org. Biomol. Chem* **2013**, *11*, 7540.

**S-{1-[N-(4-Bromophenyl)methylsulfonamido]-6,6-dichloro-5-oxohexan-2-yl}
O-ethyl carbonodithioate****IV.19t**

$$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrCl}_2\text{NO}_4\text{S}_3$$

$$M = 537.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **IV.A**, *N*-allyl-*N*-(4-bromophenyl)methanesulfonamide⁴ (250 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) and xanthate **IV.14** (494 mg, 2.00 mmol, 2 eq.) were heated at reflux in EtOAc (1 mL), and the reaction required 40mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum Ether → Petroleum Ether/Et₂O 8:2) afforded compound **IV.19t** (357 mg, 66%) as a yellow oil.

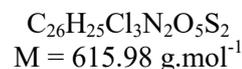
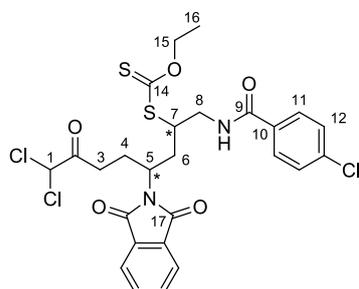
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 – 7.55 (m, 2 H; H-C_{ar}), 7.33 – 7.28 (m, 2 H; H-C_{ar}), 5.80 (s, 1 H; H-C(1)), 4.57 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; H-C(12)), 4.00 – 3.83 (m, 2 H; H-C(6)), 3.65 (tdd, J = 9.4, 5.6, 3.8 Hz, 1 H; H-C(5)), 3.09 – 2.91 (m, 2 H; H-C(3)), 2.89 (s, 3 H; H-C(14)), 2.49 – 2.33 (m, 1 H; H-C(4)), 1.98 – 1.78 (m, 1 H; H-C(4)), 1.35 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3 H; H-C(13))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 212.3 (C=S), 196.2 (C=O), 137.7 (C_{ar}), 133.0 (C_{ar}), 130.6 (C_{ar}), 122.8 (C_{ar}), 70.6 (C(12)), 69.9 (C(1)), 53.6 (C(6)), 48.4 (C(5)), 37.5 (C(14)), 32.0 (C(3)), 24.42 (C(4)), 13.80 ppm (C(13))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2988 (m), 1735 (m), 1484 (m), 1442 (w), 1404 (w), 1342 (s), 1261 (m), 1275 (m), 1223 (m), 1155 (s), 1111 (m), 1046 (s), 1011 (m), 962 (m), 765 (s), 750 cm⁻¹ (s)

HRMS (EI⁺) Calcd for [*M*-C₃H₆OS₂]⁺ C₁₃H₁₄BrCl₂NO₃S⁺: 412.9255 Found 412.9258

⁴ Same preparation as *N*-allyl-*N*-(*p*-tolyl)methanesulfonamide: B. Metayer, A. Martin-Mingot, D. Vullo, C. T. Supuran, S. Thibaudeau, *Org. Biomol. Chem* **2013**, *11*, 7540.

S-[8,8-Dichloro-1-(4-chlorobenzamido)-4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-7-oxooctan-2-yl] O-ethyl carbonodithioate **IV.20**


According to general procedure **IV.A**, xanthate adduct **IV.19o** (352 mg, 0.90 mmol, 1 eq.) and *N*-allyl-4-chlorobenzamide (352 mg, 1.80 mmol, 2 eq.) were heated at reflux in EtOAc (0.9 mL), and the reaction required 2.5 mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum Ether/EtOAc 8:2 → 7:3) afforded compound **IV.20** (289 mg, 52%) as an inseparable mixture of two diastereoisomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 7.80 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 7.78 – 7.69 (m, 2 H; H-C_{ar}), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 6.51 (t, J = 5.9 Hz, 0.5 H; NH, 1st dia), 6.45 (t, J = 5.8 Hz, 0.5 H; NH, 2nd dia), 5.79 (s, 0.5 H; H-C(1), 1st dia), 5.77 (s, 0.5 H; H-C(1), 2nd dia), 4.65 – 4.39 (m, 3 H; H-C(15), H-C(5)), 3.99 – 3.88 (m, 0.5 H; H-C(7), 1st dia), 3.91 – 3.81 (m, 0.5 H; H-C(7), 2nd dia), 3.80 – 3.64 (m, 2 H; 0.5 H; H-C(8)), 2.98 – 2.73 (m, 2 H; H-C(3)), 2.58 – 2.31 (m, 2.5 H; H-C(4), H-C(6)), 2.24 – 2.06 (m, 1 H; H-C(4), H-C(6)), 1.98 (ddd, J = 15.4, 11.7, 4.2 Hz, 0.5 H; H-C(4)), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 1.5 H; H-C(16), 1st dia), 1.29 ppm (t, J = 7.1 Hz, 1 H; ; H-C(16), 2nd dia)

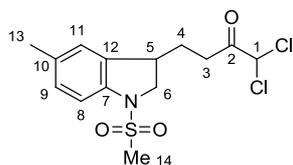
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 214.4, 213.3 (C=S), 196.1 (C(2)), 168.7, 168.6 (C(17)), 166.8, 166.5 (C(9)), 138.1, 138.0, 134.3, 132.7, 132.6, 132.0, 131.9, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 123.6, 123.5 (C_{ar}), 71.0, 70.6 (C(15)), 69.9, 69.8 (C(1)), 49.4, 49.1, 48.9, 48.7 (C(5),(C7)), 44.6, 43.3 (C(8)), 35.1, 33.7 (C(4)), 32.2 (C(3)), 27.2, 26.5 (C(6)), 13.7 ppm (C(16))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 3332 (br. m), 2933 (m), 1773 (m), 1708 (s), 1651 (m), 1596 (m), 1534 (m), 1486 (m), 1468 (w), 1372 (m), 1335 (w), 1223 (m), 1112 (m), 1093 (m), 1047 (m), 1014 (m), 918 (w), 847 (w), 793 (w), 758 (w), 722 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for [M-C₃H₅OS₂]⁺ C₂₃H₂₀Cl₃N₂O₄⁺: 493.0488 Found 493.0483

1,1-Dichloro-4-[5-methyl-1-(methylsulfonyl)indolin-3-yl]butan-2-one

IV.23a



$$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$$

$$M = 350.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure for cyclization reactions **IV.B**, xanthate **IV.19s** (600 mg, 1.27 mmol) was heated to reflux in EtOAc (13 mL), and the reaction required 125 mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Et₂O 7:3) afforded title compound **IV.23a** (301 mg, 68%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 7.03 (s, 1 H; H-C_{ar}), 5.83 (s, 1 H; H-C(1)), 4.03 (dd, J = 10.4, 9.0 Hz, 1 H; H-C(6)), 3.64 (dd, J = 10.4, 5.8 Hz, 1 H; H-C(6)), 3.39 (tt, J = 9.1, 5.4 Hz, 1 H; H-C(5)), 3.01 – 2.84 (m, 2 H; H-C(3)), 2.85 (s, 3 H; H-C(14)), 2.32 (s, 3 H; H-C(13)), 2.18 (dddd, J = 13.9, 8.3, 6.9, 4.9 Hz, 1 H; H-C(4)), 1.91 ppm (dtd, J = 13.9, 8.4, 5.9 Hz, 1 H; H-C(4))

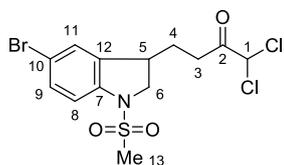
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 196.6 (C=O), 139.5, 134.0, 133.8, 129.3, 125.5, 113.6 (C_{ar}), 69.9 (C(1)), 56.1 (C(6)), 39.2 (C(5)), 34.3 (C(14)), 32.1 (C(3)), 28.8 (C(4)), 21.04 ppm (C(13))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2930 (m), 1738 (s), 1615 (w), 1488 (s), 1408 (w), 1345 (s), 1223 (w), 1159 (s), 1115 (w), 1064 (w), 988 (w), 958 (w), 819 (m), 771 (m), 7336 cm⁻¹ (w)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₄H₁₇Cl₂NO₃S⁺: 349.0306 Found 349.0300

4-[5-Bromo-1-(methylsulfonyl)indolin-3-yl]-1,1-dichlorobutan-2-one

IV.23b



$$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrCl}_2\text{NO}_3\text{S}$$

$$M = 415.13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure for cyclisation reactions **IV.B**, xanthate **IV.19t** (317 mg, 0.59 mmol) was heated to reflux in EtOAc (6 mL), and the reaction required 125 mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc 100:0 \rightarrow 8:2) afforded title compound **IV.23b** (163 mg, 67%) as a yellow oil.

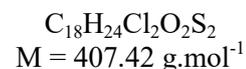
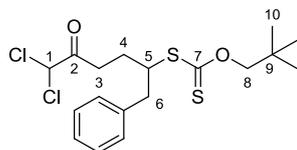
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.39 - 7.32$ (m, 2 H; H-C_{ar}), $7.32 - 7.25$ (m, 1 H; H-C_{ar}), 5.84 (s, 1 H; H-C(1)), 4.06 (dd, $J = 10.4, 9.1$ Hz, 1 H; H-C(6)), 3.67 (dd, $J = 10.4, 5.9$ Hz, 1 H; H-C(6)), 3.42 (tt, $J = 9.3, 5.4$ Hz, 1 H; H-C(5)), 3.05 – 2.91 (m, 2 H; H-C(3)), 2.89 (s, 3 H; H-C(13)), 2.18 (dtd, $J = 14.5, 7.5, 5.0$ Hz, 1 H; H-C(4)), 1.92 ppm (dtd, $J = 14.5, 8.1, 5.9$ Hz, 1 H; H-C(4))

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 196.4$ (C=O), 141.1 (C_{ar}), 136.2 (C_{ar}), 131.8 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 116.6 (C_{ar}), 115.2 (C_{ar}), 69.9 (C(1)), 56.1 (C(6)), 39.1 (C(5)), 34.9 (C(13)), 31.8 (C(3)), 28.6 ppm (C(4))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2930$ (m), 1733 (m), 1477 (m), 1411 (w), 1347 (s), 1241 (w), 1160 (s), 1122 (m), 1067 (w), 961 (m), 880 (m), 820 (m), 772 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrCl}_2\text{NO}_3\text{S}^+$: 412.9255

Found 412.9259

S-(6,6-Dichloro-5-oxo-1-phenylhexan-2-yl) O-neopentyl carbonodithioate**IV.28c**

According to general procedure **IV.A**, allylbenzene (266 μL , 2.00 mmol, 2 eq.) and xanthate **IV.18** (289 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) were heated at reflux in EtOAc (1 mL), and the reaction required 40 mol% DLP to reach complete conversion. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum Ether \rightarrow Petroleum Ether/EtOAc 985:15) afforded compound **IV.28c** (324 mg, 80%) as a yellow oil.

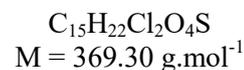
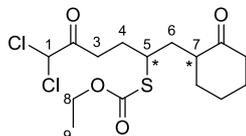
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.39 - 7.20$ (m, 5 H; H- C_{ar}), 5.78 (s, 1 H; H-C(1)), 4.26 (s, 2 H; H-C(8)), 4.11 - 3.97 (m, 1 H; H-C(5)), 3.21 (dd, $J = 13.9, 5.9$ Hz, 1 H; H-C(6)), 3.08 - 2.87 (m, 2 H; H-C(3)), 2.88 (dd, $J = 13.9, 8.7$ Hz, 1 H; H-C(6)), 2.17 - 2.09 (m, 1 H; H-C(4)), 1.95 - 1.77 (m, 1 H; H-C(4)), 1.01 ppm (s, 9 H; H-C(10))

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 214.2$ (C=S), 196.5 (C=O), 138.1 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 83.6 (C(8)), 69.9 (C(1)), 51.4 (C(5)), 41.5 (C(6)), 32.8 (C(4)), 32.0 (C(9)), 26.8 ppm (C(10))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2959$ (m), 2928 (m), 2869 (w), 1735 (m), 1496 (w), 1466 (w), 1454 (w), 1401 (s), 1367 (m), 1273 (m), 1224 (s), 1066 (s), 1029 (m), 951 (w), 913 (m), 747 (m), 700 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{OS}_2]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}^+$: 242.0265 Found 242.0270

IV.4 Ozonolysis

S-[6,6-Dichloro-5-oxo-1-(2-oxocyclohexyl)hexan-2-yl] O-ethyl carbonothioate **IV.30e**

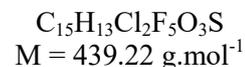
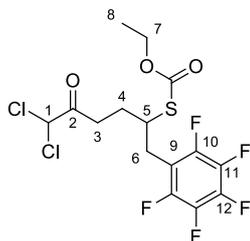
According to general procedure **IV.C**, xanthate adduct **IV.19i** (250 mg, 0.65 mmol) was treated with ozone for 1 h. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc 95:5 → 9:1) afforded compound **IV.30e** (156 mg, 65%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.87 (s, 0.5 H; H-C(1), 1st dia), 5.85 (s, 0.5 H; H-C(1), 2nd dia), 4.28 (qd, J = 7.1, 1.4 Hz, 1 H; H-C(8), 1st dia), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 1 H; H-C(8), 2nd dia), 3.45 – 3.34 (m, 1 H; H-C(5)), 3.08 – 2.91 (m, 2 H; H-C(3)), 2.63 – 2.48 (m, 1 H; H-C(7)), 2.45 – 2.30 (m, 2 H), 2.26 – 2.14 (m, 2 H), 2.13 – 2.04 (m, 2 H), 2.00 – 1.82 (m, 2 H), 1.76 – 1.61 (m, 2 H), 1.53 – 1.36 (m, 2 H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 1.5 H; H-C(9), 1st dia), 1.30 ppm (t, J = 7.2 Hz, 1.5 H; H-C(9), 2nd dia)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 212.2, 212.1 (C=O), 196.7, 196.6 (C=O), 170.6, 170.5 (C=O), 70.07, 70.05 (C(1)), 64.0, 63.8 (C(8)), 48.5, 48.3 (C(7)), 45.2, 43.9 (C(5)), 42.5, 42.2 (CH₂), 35.4, 35.3 (CH₂), 34.2, 33.7 (CH₂), 32.9, 32.6 (C(3)), 30.5, 29.9 (C(4)), 28.4, 28.0 (CH₂), 25.6, 25.3 (CH₂), 14.4 ppm (C(9))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2934 (m), 2861 (m), 1704 (s), 1447 (m), 1367 (w), 1311 (w), 1143 (s), 1015 (m) 849 (w), 788 (w), 736 (w), 675 cm⁻¹ (w)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₅H₂₂Cl₂O₄S⁺: 368.0616 Found 368.0610

S*-[6,6-Dichloro-5-oxo-1-(perfluorophenyl)hexan-2-yl] *O*-ethyl carbonothioate **IV.30f*

According to general procedure **IV.C**, xanthate adduct **IV.19g** (200 mg, 0.449 mmol) was treated with ozone for 20 min. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated to afford compound **IV.30f** (189 mg, 98%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.83$ (s, 1 H; H-C(1)), 4.23 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H; H-C(7)), 3.62 – 3.52 (m, 1 H; H-C(5)), 3.17 – 2.95 (m, 4 H; H-C(3), H-C(6)), 2.14 (ddt, $J = 15.0, 7.7, 3.9$ Hz, 1 H; H-C(4)), 2.02 – 1.87 (m, 1 H; H-C(4)), 1.27 ppm (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H; H-C(8))

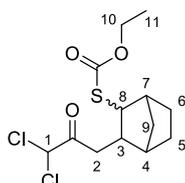
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 196.3$ (C=O), 169.5 (C=O), 147.38 – 143.27 (m, C_{ar}), 141.97 – 138.99 (m, C_{ar}), 139.06 – 135.74 (m, C_{ar}), 112.59 – 110.80 (m, C(9)), 69.8 (C(1)), 64.2 (C(7)), 45.4 (C(5)), 32.5 (C(3)), 28.6 (C(6)), 28.1 (C(4)), 14.3 ppm (C(8))

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -136.94$ (dd, $J = 22.8, 8.2$ Hz), -150.92 (t, $J = 21.0$ Hz), -157.36 ppm (td, $J = 22.6, 8.5$ Hz)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2985$ (w), 1705 (m), 657 (w), 1522 (s), 1504 (s), 1448 (w), 1367 (w), 1300 (w), 1148 (m), 1049 (m), 1013 (m), 974 (m), 906 (w), 849 (w), 736 (w), 675 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{O}_3\text{S}^+$: 437.9883

Found 437.9890

S-[3-(3,3-Dichloro-2-oxopropyl)bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl] O-ethyl carbonothioate**IV.30g**

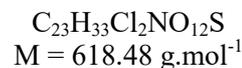
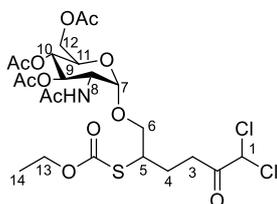
$$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$$

$$M = 325.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure IV.C, xanthate adduct IV.19q (140 mg, 0.410 mmol) was treated with ozone for 15 min. Flash chromatography (Petroleum ether/Et₂O 98:2) afforded compound IV.30g (83 mg, 75%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	<u>Major product (cis)</u>	$\delta = 5.87$ (s, 1 H; H-C(1)), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; H-C(10)), 3.60 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1 H; H-C(8)), 2.92 – 2.73 (m, 2 H; H-C(2)), 2.53 (tdd, $J = 8.2, 6.3, 1.5$ Hz, 1 H; H-C(3)), 2.32 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1 H; H-C(4)), 2.01 (dd, $J = 3.8, 1.6$ Hz, 1 H; H-C(7)), 1.74 – 1.51 (m, 2 H; CH ₂), 1.47 – 1.31 (m, 3 H; CH ₂), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(11)), 1.20 ppm (dt, $J = 10.5, 1.8$ Hz, 1 H; CH ₂)
	<u>characteristic peaks for minor product (trans)</u>	$\delta = 5.81$ (s, 1 H; H-C(1)), 3.23 (ddd, $J = 5.8, 3.8, 2.2$ Hz, 1 H; H-C(8)), 3.08 – 2.88 (m, 2 H; H-C(2)), 2.49 – 2.45 (m, 1 H; H-C(3)), 1.88 – 1.80 ppm (m, 1 H; H-C(7))
¹³C NMR (101 MHz, CDCl ₃)	<u>Major product (cis)</u>	$\delta = 196.0$ (C=O), 170.6 (C=O), 70.1 (C(1)), 63.82 (C(10)), 52.2 (C(8)), 45.4 (C(4)), 42.1 (CH), 42.0 (CH), 38.7 (C(2)), 34.5 (CH ₂), 29.5 (CH ₂), 28.6 (CH ₂), 14.4 ppm (C(11))
	<u>characteristic peaks for minor product (trans)</u>	$\delta = 196.0$ (C=O), 171.3 (C=O), 70.1 (C(1)), 63.6 (C(10)), 52.5 (C(8)), 45.3 (CH), 41.9 (2 CH), 40.6 (CH ₂), 36.4 (CH ₂), 29.7 (CH ₂), 23.4 (CH ₂), 14.4 ppm (C(11))
IR (neat)	$\tilde{\nu} = 2957$ (m), 2874 (m), 1701 (m), 1456 (w), 1372 (w), 1297 (w), 1143 (s), 1014 (w), 850 (w), 798 (w), 725 (w), 675 cm ⁻¹ (w)	
HRMS (EI ⁺)	Calcd for C ₁₃ H ₁₈ Cl ₂ O ₃ S ⁺ : 324.354	Found 324.0336

(2R,3S,4R,5R,6S)-5-Acetamido-2-(acetoxymethyl)-6-({6,6-dichloro-2-[(ethoxycarbonyl)thio]-5-oxohexyl}oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4-diyl diacetate **IV.30h**



According to general procedure **IV.C**, xanthate adduct **IV.19p** (106 mg, 0.167 mmol) was treated with ozone for 10 min. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with brine and concentrated to afford compound **IV.30h** (96 mg, 93%) as a yellow oil.

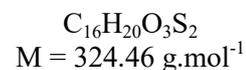
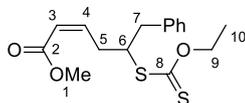
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.95$ (d, $J = 9.6$ Hz, 0.5 H; NH, 1st dia), 5.87 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.5 H; NH, 2nd dia), 5.86 (s, 0.5 H; H-C(1), 1st dia), 5.86 (s, 0.5 H; H-C(1), 2nd dia), 5.27 – 5.05 (m, 2 H; H-C(9), H-C(11)), 4.87 (d, $J = 3.8$ Hz, 0.5 H; H-C(7), 1st dia), 4.86 (d, $J = 3.7$ Hz, 0.5 H; H-C(7), 2nd dia), 4.40 – 4.28 (m, 3 H; H-C(8), H-C(13)), 4.27 – 4.21 (m, 1 H; H-C(12)), 4.09 (dq, $J = 12.2, 2.2$ Hz, 1 H; H-C(12)), 4.04 – 3.92 (m, 1 H; H-C(10)), 3.87 – 3.81 (m, 1 H; H-C(6)), 3.69 – 3.57 (m, 1 H; H-C(6)), 3.57 – 3.45 (m, 1 H; H-C(5)), 3.11 – 3.01 (m, 2 H; H-C(3)), 2.27 (dtd, $J = 14.8, 7.5, 4.6$ Hz, 0.5 H; H-C(4)), 2.20 – 2.12 (m, 0.5 H; H-C(4)), 2.08 (s, 3 H; CH_3), 2.03 (s, 1.5 H; CH_3), 2.02 (s, 1.5 H; CH_3), 2.01 (s, 1.5 H; CH_3), 1.97 (s, 1.5 H; CH_3), 1.97 (s, 1.5 H; CH_3), 1.94 – 1.84 (m, 1 H; H-C(4)), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5 H; H-C(14), 1st dia), 1.31 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 1.5 H; H-C(14), 2nd dia)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 196.6, 196.5$ (C(2)), 171.4, 171.3, 170.8, 170.3, 170.0, 169.7, 169.40, 169.38 (C=O), 98.2, 97.8 (C(7)), 71.6 (C(6), 1st dia), 71.4, 71.4 (CH), 70.8 (C(6), 2nd dia), 69.88, 69.86 (C(1)), 68.4, 68.3 (CH), 68.2 (CH), 64.5, 64.4 (C(13)), 62.0 (C(12)), 52.1, 52.0 (C(8)), 45.5, 45.3 (C(5)), 32.4, 32.3 (C(3)), 25.5 (C(4)), 25.3, 23.22, 23.19, 20.8, 20.7 (CH_3), 14.38, 14.36 ppm (C(14))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 3373$ (br m), 2957 (m), 1747 (s), 1704 (m), 1680 (m), 1531 (m), 1368 (m), 1233 (s), 1148 (m), 1044 (s), 960 (w), 914 (w), 850 (w), 785 (w), 733 (m), 676 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $[M-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2\text{S}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{NO}_{10}^+$: 512.1090 Found 512.1082

IV.5 Favorskii rearrangement

(Z)-Methyl 5-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-6-phenylhex-2-enoate**IV.27f**

According to general procedure **IV.D**, xanthate adduct **IV.19h** (108 mg, 0.296 mmol, 1 eq.) was allowed to react with NEt_3 (123 μL , 0.887 mmol, 3 eq.) in MeOH (1 mL) for 48 h. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/ Et_2O 95:5) afforded compound **IV.27f** (50 mg, 52%) as a yellow oil.

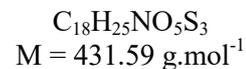
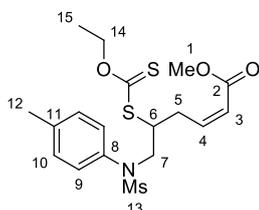
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.38 - 7.19$ (m, 5 H; H-C_{ar}), 6.23 (dt, $J = 11.5, 7.1$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(4)$), 5.86 (dt, $J = 11.5, 1.9$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(3)$), 4.62 (qd, $J = 7.1, 3.0$ Hz, 2 H; $\text{H-C}(9)$), 4.05 (tt, $J = 8.2, 6.0$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(6)$), 3.68 (s, 3 H; $\text{H-C}(1)$), 3.17 (dd, $J = 13.9, 6.3$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(7)$), 3.10 – 3.00 (m, 2 H; $\text{H-C}(5)$), 2.88 (dd, $J = 13.9, 8.4$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(7)$), 1.41 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; $\text{H-C}(10)$)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 214.0$ (C=S), 166.6 (C=O), 146.1 (C(4)), 138.4 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 121.7 (C(3)), 70.0 (C(9)), 51.9 (C(6)), 51.3 (C(1)), 41.0 (C(7)), 32.1 (C(4)), 13.9 ppm (C(10))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 3028$ (m), 2987 (m), 2949 (m), 1722 (s), 1648 (m), 1496 (w), 1438 (m), 1407 (m), 1208 (s), 1176 (s), 1111 (m), 1050 (s), 816 (m), 753 (m), 701 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}_2^+$: 324.0854

Found 324.0856

(Z)-Methyl 5-[(ethoxycarbonothioyl)thio]-6-(*N*-*p*-tolylmethylsulfonamido)hex-2-enoate**IV.27h**

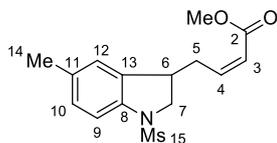
According to general procedure **IV.D**, xanthate adduct **IV.19s** (203 mg, 0.369 mmol, 1 eq.) was allowed to react with NEt_3 (160 μL , 1.11 mmol, 3 eq.) in MeOH (3.5 mL) for 24 h. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/ Et_2O 1:1) afforded title compound **IV.27h** (81 mg, 51%) as a yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.31 - 7.18$ (m, 4 H; H- C_{ar}), 6.21 (dt, $J = 11.5, 7.3$ Hz, 1 H; H-C(4)), 5.88 (dt, $J = 11.5, 1.7$ Hz, 1 H; H-C(3)), 4.57 (qd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 2 H; H-C(14)), 3.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H; H-C(7)), 3.83 – 3.75 (m, 1 H; H-C(6)), 3.72 (s, 3 H; H-C(1)), 3.31 (ddd, $J = 16.0, 6.9, 4.8, 1.1$ Hz, 1 H; H-C(5)), 3.07 (dddd, $J = 16.1, 8.8, 7.7, 1.7$ Hz, 1 H; H-C(5)), 2.89 (s, 3 H; H-C(13)), 2.38 (s, 3 H; H-C(12)), 1.35 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(15))

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 212.8$ (C=S), 166.5 (C=O), 144.8 (C(4)), 138.8 (C_{ar}), 136.1 (C_{ar}), 130.4 (C_{ar}), 130.2 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 122.2 (C(3)), 70.3 (C(14)), 53.2 (C(7)), 51.4 (C(1)), 48.7 (C(6)), 37.5 (C(13)), 29.8 (C(5)), 21.3 (C(12)), 13.8 ppm (C(15))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2986$ (m), 2951 (m), 1721 (s), 1650 (m); 1510 (m), 1439 (m), 1409 (w), 1343 (s), 1211 (s), 1155 (s), 1112 (m), 1047 (s), 1000 (w), 962 (m), 850 (m), 819 (m), 760 (m), 722 (w), 654 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{OS}_2]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}^+$: 309.1035 Found 309.1032

(Z)-Methyl 4-[5-methyl-1-(methylsulfonyl)indolin-3-yl]but-2-enoate**IV.27i**

$$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$$

$$M = 309.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

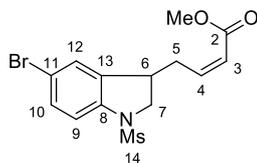
According to general procedure **IV.D**, adduct **IV.23a** (108 mg, 0.296 mmol, 1 eq.) was allowed to react with NEt_3 (123 μL , 0.887 mmol, 3 eq.) in MeOH (1 mL) for 48 h. The combined organic layers were washed with HCl 1M, brine and dried over MgSO_4 to afford compound **IV.27i** (123 mg, 99%) as an orange oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.28$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H; H-C_{ar}), 7.03 (s, 1 H; H-C_{ar}), 7.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H; H-C_{ar}), 6.22 (dt, $J = 11.5, 7.7$ Hz, 1 H; H-C(4)), 5.93 (dt, $J = 11.5, 1.6$ Hz, 1 H; H-C(3)), 4.03 (dd, $J = 10.6, 9.1$ Hz, 1 H; H-C(7)), 3.70 (s, 3 H; H-C(15)), 3.68 – 3.64 (m, 1 H; H-C(7)), 3.51 (td, $J = 8.9, 4.3$ Hz, 1 H; H-C(6)), 3.17 – 2.97 (m, 3 H; H-C(5)), 2.86 (s, 3 H; H-C(15)), 2.30 ppm (s, 3 H; H-C(14))

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.6$ (C=O), 145.7 (C(4)), 139.7 (C_{ar}), 134.1 (C_{ar}), 133.6 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 125.4 (C_{ar}), 122.2 (C(3)), 113.7 (C_{ar}), 55.7 (C(7)), 51.3 (C(1)), 39.8 (C(6)), 34.4 (C(15)), 33.6 (C(5)), 21.0 ppm (C(14))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 3014$ (m), 2951 (m), 2929 (m), 1717 (s), 1646 (m), 1488 (s), 1440 (m), 1409 (w), 1347 (s), 1210 (m), 1160 (s), 1115 (m), 1063 (w), 990 (m), 818 (m), 769 (m), 769 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}^+$: 309.1035 Found 309.1030

(Z)-Methyl 4-[5-methyl-1-(methylsulfonyl)indolin-3-yl]but-2-enoate**IV.27j**

$$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4\text{S}$$

$$M = 374.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **IV.D**, adduct **IV.23b** (139 mg, 0.335 mmol, 1eq.) was allowed to react with NEt_3 (139 μL , 1.00 mmol, 3 eq.) in MeOH (1 mL) for 48 h. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc 8:2) afforded compound **IV.27j** (74 mg, 64%) as a yellow oil.

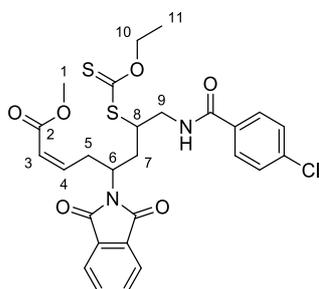
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.35 - 7.27$ (m, 3 H; H- C_{ar}), 6.20 (dt, $J = 11.5, 7.7$ Hz, 1 H; H-C(4)), 5.95 (dt, $J = 11.5, 1.5$ Hz, 1 H; H-C(3)), 4.05 (dd, $J = 10.6, 9.3$ Hz, 1 H; H-C(7)), 3.76 - 3.67 (m, 1 H; H-C(7)), 3.71 (s, 3 H; H-C(1)), 3.57 - 3.47 (m, 1 H; H-C(6)), 3.07 - 3.01 (m, 2 H; H-C(5)), 2.90 ppm (s, 3H; H-C(14))

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.5$ (C(2)), 144.9 (C(4)), 141.2 (C_{ar}), 136.3 (C_{ar}), 131.6 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 122.7 (C(3)), 116.5 (C_{ar}), 115.2 (C_{ar}), 55.6 (C(7)), 51.5 (C(1)), 39.6 (C(6)), 35.0 (C(14)), 33.4 ppm (C(5))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2930$ (w), 1717 (m), 1647 (w), 1477 (m), 14440 (m), 1411 (m), 1349 (s), 1212 (m), 1161 (s), 1119 (m), 1065 (m), 971 (m), 913 (m), 819 (m), 771 (m), 743 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4\text{S}^+$: 372.9983

Found 372.9987

(Z)-Methyl 8-(4-chlorobenzamido)-5-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-7-[(ethoxycarbonothioyl)thio]oct-2-enoate**IV.27k**

$$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}_2$$

$$M = 575.10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **IV.D**, xanthate adduct **IV.20** (190 mg, 0.308 mmol, 1 eq.) was allowed to react with NEt_3 (128 μL , 0.925 mmol, 3 eq.) in MeOH (1.2 mL) for 19 h. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/ Et_2O 8:2 \rightarrow 7:3) afforded compound **IV.27k** (125 mg, 71%) as a colorless oil and as 1:1 mixture of two diastereoisomers.

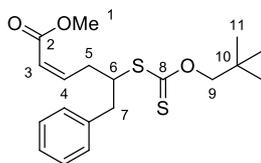
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.89 - 7.76$ (m, 2 H; H-C_{ar}), $7.75 - 7.59$ (m, 4 H; H-C_{ar}), $7.42 - 7.33$ (m, 2 H; H-C_{ar}), 6.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 0.5 H; NH, 1st dia), 6.49 (t, $J = 5.8$ Hz, 0.5 H; NH, 2nd dia), 6.13 (dtd, $J = 11.5, 7.4, 1.7$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(4)$), 5.80 (ddd, $J = 13.2, 3.0, 1.7$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(3)$), $4.80 - 4.63$ (m, 1 H; $\text{H-C}(6)$), $4.58 - 4.41$ (m, 2 H; $\text{H-C}(10)$), $4.02 - 3.91$ (m, 1 H; $\text{H-C}(8)$), 3.83 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(9)$), 3.72 (td, $J = 5.7, 3.8$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(9)$), 3.66 (s, 1.5 H; $\text{H-C}(1)$, 1st dia), 3.64 (s, 1.5 H; $\text{H-C}(1)$, 2nd dia), $3.48 - 3.31$ (m, 1 H; $\text{H-C}(5)$), $3.21 - 3.03$ (m, 1 H; $\text{H-C}(5)$), 2.99 (ddd, $J = 14.9, 11.5, 3.4$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(7)$), 2.55 (ddd, $J = 14.8, 9.6, 6.7$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(7)$), 2.27 (ddd, $J = 14.8, 7.6, 4.9$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(7)$), 2.01 (ddd, $J = 15.4, 11.4, 4.1$ Hz, 0.5 H; $\text{H-C}(7)$), $1.35 - 1.2$ ppm (m, 3 H; $\text{H-C}(11)$)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 214.4, 213.5$ (C=S), $168.6, 168.5$ (C=O), $166.7, 166.5$ (C=O), $166.4, 166.35$ (C=O), $144.4, 144.2$ (C(4)), $138.0, 137.9, 134.2, 134.15, 132.8, 132.75, 132.02, 131.99, 129.0, 128.9, 128.67, 128.66, 123.5, 123.4$ (7 C_{ar}), $122.54, 122.50$ (C(3)), $70.9, 70.6$ (C(10)), $51.32, 51.31$ (C(1)), $49.9, 49.0$ (CH), $48.97, 48.8$ (CH), $44.6, 43.3$ (C(9)), $34.9, 33.5$ (C(7)), $32.8, 32.1$ (C(5)), 13.7 ppm (C(11))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 3336$ (br. m), 2950 (m), 1773 (m), 1710 (s), 1648 (m), 1596 (m), 1536 (m), 1486 (m), 1468 (w), 1439 (m), 1392 (m), 1363 (m), 1224 (m), 1112 (m), 1093 (m), 1048 (m), 911 (w), 873 (w), 847 (w), 820 (w), 722 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}_2^+$: 574.0999

Found 574.1003

(Z)-Methyl 5-[[neopentyloxy]carbonothioyl]thio]-6-phenylhex-2-enoate**IV.29c**

$$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}_2$$

$$M = 366.54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

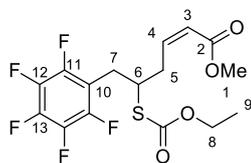
According to general procedure **IV.D**, xanthate adduct **IV.28c** (128 mg, 0.314 mmol, 1 eq.) was allowed to react with NEt_3 (131 μL , 0.942 mmol, 3 eq.) in MeOH (1.25 mL) for 22 h. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc 100:0 \rightarrow 98:2) afforded compound **IV.29c** (62 mg, 54%) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.27 - 7.13$ (m, 5 H; H-C_{ar}), 6.16 (dt, $J = 11.5, 7.1$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(4)$), 5.78 (dt, $J = 11.6, 1.8$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(3)$), 4.26 – 4.11 (m, 2 H; $\text{H-C}(9)$), 4.06 – 3.91 (m, 1 H; $\text{H-C}(6)$), 3.59 (s, 3 H; $\text{H-C}(1)$), 3.10 (dd, $J = 13.9, 6.2$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(7)$), 2.99 (td, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 2 H; $\text{H-C}(5)$), 2.81 (dd, $J = 13.9, 8.5$ Hz, 1 H; $\text{H-C}(7)$), 0.93 ppm (s, 9 H; $\text{H-C}(11)$)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 214.4$ (C=S), 166.6 (C=O), 146.1 (C(4)), 138.3 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 121.7 (C_{ar}), 83.34 (C(9)), 51.6 (C(1)), 51.2 (C(6)), 40.8 (C(7)), 32.2 (C(5)), 32.0 (C(10)), 26.7 ppm (C(11))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 3028$ (m), 2958 (s), 2855 (m), 1724 (s), 1648 (m), 1496 (m), 1454 (m), 1438 (m), 1408 (m), 1367 (m), 1273 (m), 1200 (s), 1177 (s), 1067 (s), 1029 (m), 952 (w), 932 (w), 817 (m), 751 (m), 700 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}_2^+$: 366.1323 Found 366.1315

(Z)-Methyl 5-[(ethoxycarbonyl)thio]-6-(perfluorophenyl)hex-2-enoate**IV.31e**

$$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{O}_4\text{S}$$

$$M = 398.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **IV.D**, adduct **IV.30f** (175 mg, 0.408 mmol, 1 eq.) was allowed to react with NEt_3 (170 μL , 1.22 mmol, 3 eq.) in MeOH (1.6 mL) for 23 h. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/ Et_2O 97:3 \rightarrow 95:5) afforded compound **IV.31e** (113 mg, 72%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.28 (dt, J = 11.4, 7.3 Hz, 1 H; H-C(4)), 5.92 (dt, J = 11.5, 1.7 Hz, 1 H; H-C(3)), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; H-C(8)), 3.76 – 3.66 (m, 1 H; H-C(6)), 3.70 (s, 3 H; H-C(1)), 3.19 – 2.99 (m, 4 H; H-C(5), H-C(7)), 1.26 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3 H; H-C(9))

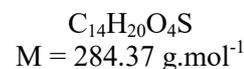
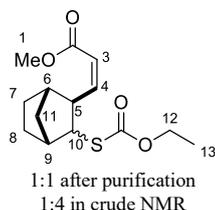
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 169.6 (C=O), 166.5 (C=O), 147.10 – 143.92 (m, C_{ar}), 145.0 (C(4)), 142.15 – 138.90 (m, C_{ar}), 138.88 – 135.77 (m, C_{ar}), 122.2 (C(3)), 112.44 – 111.46 (m, C_{ar}), 64.0 (C(8)), 51.3 (C(1)), 45.5 (C(6)), 33.5 (CH_2), 28.1 (CH_2), 14.3 ppm (C(9))

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = -137.02 (dd, J = 22.6, 8.6 Hz; F-C(11)), -151.29 (t, J = 20.8 Hz, F-C(13)), -157.67 ppm (td, J = 22.2, 8.4 Hz, F-C(12))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2987 (m), 2955 (m), 1723 (s), 1652 (m), 1505 (s), 1521 (s), 1441 (m), 1409 (m), 1356 (w), 1350 (w), 1299 (m), 1204 (s), 1148 (s), 1006 (m), 971 (m), 850 (m), 820 (m), 733 (m), 676 (m), 613 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{O}_4\text{S}^+$: 398.0611

Found 398.0615

(Z)-Methyl 3-{3-[(ethoxycarbonyl)thio]bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl}acrylate**IV.31f**

According to general procedure **IV.D**, xanthate adduct **IV.30g** (68 mg, 0.21 mmol, 1 eq.) was allowed to react with NEt_3 (87 μL , 0.63 mmol, 3 eq.) in MeOH (1 mL) for 28 h. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/ Et_2O 98:2 \rightarrow 95:5) afforded compound **IV.31f** (39 mg, 66%) as a colorless oil and as a 1:1 mixture of two diastereoisomers.⁵

^1H NMR
(400 MHz, CDCl_3)

Major isomer (cis product):

$\delta = 6.06$ (dd, $J = 11.5, 10.3$ Hz, 1 H; H-C(4)), 5.78 (dd, $J = 11.4, 1.1$ Hz, 1 H; H-C(3)), 4.29 – 4.15 (m, 2 H; H-C(12)), 3.85 (dd, $J = 10.3, 8.7$ Hz, 1 H; H-C(5)), 3.70 (s, 3 H; H-C(1)), 3.65 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1 H; H-C(10)), 2.43 – 2.29 (m, 1 H; CH), 2.07 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1 H; CH), 1.71 – 1.53 (m, 2 H), 1.50 – 1.38 (m, 4 H), 1.26 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(13))

minor isomer (trans product):

$\delta = 6.12$ (dd, $J = 11.4, 9.9$ Hz, 1 H; H-C(4)), 5.73 (dd, $J = 11.4, 1.2$ Hz, 1 H; H-C(3)), 4.29 – 4.15 (m, 2 H; H-C(12)), 3.70 (s, 3 H; H-C(1)), 3.37 (ddd, $J = 5.8, 3.8, 2.2$ Hz, 1 H; H-C(10)), 3.23 (dd, $J = 9.7, 5.8$ Hz, 1 H; H-C(5)), 2.59 – 2.48 (m, 1 H; CH), 2.18 – 2.09 (m, 1 H; CH), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.71 – 1.53 (m, 1 H), 1.50 – 1.38 (m, 4 H), 1.27 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(13))

^{13}C NMR
(101 MHz, CDCl_3)

Major isomer (cis product):

$\delta = 170.6$ (C=O), 166.5 (C=O), 149.2 (C(4)), 120.0 (C(5)), 63.4 (C(12)), 52.6, 51.2, 45.0, 44.8, 43.8, 34.5, 28.94, 28.89, 14.4 ppm (C(13))

minor isomer (trans product):

$\delta = 171.2$ (C=O), 166.6 (C=O), 152.15 (C(4)), 118.66 (C(5)), 63.4 (C(12)), 53.81, 51.2, 47.7 (C(5)), 44.6, 42.03, 37.0, 29.9, 23.4, 14.4 ppm (C(13))

IR (neat)

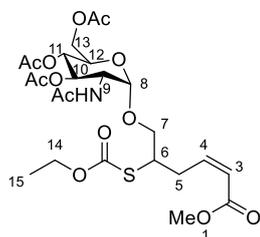
$\tilde{\nu} = 2953$ (m), 2874 (m), 1722 (s), 1704 (s), 1643 (m), 1438 (m), 1409 (m), 1365 (w), 1298 (m), 1206 (m), 1175 (s), 1140 (s), 1016 (m), 947 (w), 914 (m), 850 (m), 823 (m), 744 (m), 675 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+)

Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}^+$: 284.1082

Found 284.1077

⁵ Ratio changed from 1:4 in crude NMR to 1:1 after purification.

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5-Acetamido-2-(acetoxymethyl)-6-((*Z*)-2-[(ethoxycarbonyl)thio]-6-methoxy-6-oxohex-4-en-1-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4-diyl diacetate**IV.31g**

$$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_{13}\text{S}$$

$$M = 577.60 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **IV.D**, adduct **IV.30h** (59 mg, 95 μmol , 1 eq.) was allowed to react with NEt_3 (40 μL , 0.29 mmol, 3 eq.) in MeOH (1 mL) for 21 h. Flash chromatography (SiO_2 ; $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ 9:1 \rightarrow 8:2) afforded compound **IV.31g** (17 mg, 31%) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.38 – 6.24 (m, 1 H; H–C(4)), 6.18 (d, J = 9.7 Hz, 0.5 H; NH, 1st dia), 6.10 (d, J = 9.5 Hz, 0.5 H; NH, 2nd dia), 5.99 – 5.90 (m, 1 H; H–C(3)), 5.18 (ddd, J = 15.8, 10.4, 5.6 Hz, 1 H; CH), 5.11 (dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1 H; CH), 4.90 – 4.81 (m, 1 H; H–C(8)), 4.38 (ddt, J = 10.0, 6.8, 3.0 Hz, 1 H; H–C(9)), 4.30 (qd, J = 7.2, 2.7 Hz, 2 H; H–C(14)), 4.23 (ddd, J = 12.2, 4.4, 2.1 Hz, 1 H; H–C(13)), 4.10 (dq, J = 12.3, 2.7 Hz, 1 H; H–C(13)), 3.98 (dddd, J = 9.5, 7.0, 4.4, 2.3 Hz, 1 H; H–C(11)), 3.90 – 3.75 (m, 1.5 H; H–C(7)), 3.73 (s, 1.5 H; H–C(1), 1st dia), 3.72 (s, 1.5 H; H–C(1), 2nd dia), 3.71 – 3.67 (m, 0.5 H; H–C(7)), 3.67 – 3.60 (m, 0.5 H; H–C(6), 1st dia), 3.55 (dd, J = 9.9, 6.4 Hz, 0.5 H; H–C(6), 2nd dia), 3.45 – 3.32 (m, 0.5 H; H–C(5), 1st dia), 3.33 – 3.19 (m, 0.5 H; H–C(5), 2nd dia), 3.12 – 2.98 (m, 0.5 H; H–C(5), 2nd dia), 2.85 (dt, J = 15.6, 8.2 Hz, 0.5 H; H–C(5), 1st dia), 2.09 (s, 3 H; CH_3), 2.02 (s, 1.5 H; CH_3), 2.02 (s, 1.5 H; CH_3), 2.01 (s, 1.5 H; CH_3), 2.00 (s, 1.5 H; CH_3), 1.98 (s, 1.5 H; CH_3), 1.98 (s, 1.5 H; CH_3), 1.32 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3 H)

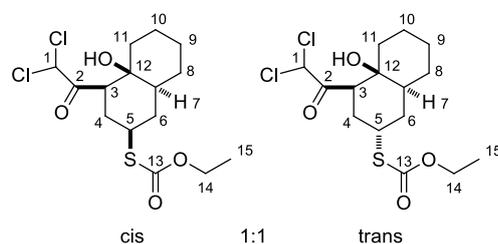
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 171.2, 171.1, 170.7, 170.33, 170.30, 170.1, 169.8, 169.40, 169.37, 166.63, 166.57 (6 C=O, 2 dia), 145.30, 145.25 (C(4)), 122.2, 122.0 (C(3)), 98.1, 97.7 (C(8)), 71.64, 71.60 (CH), 70.9, 69.9 (C(7)), 68.5, 68.43, 68.40, 68.35 (2 CH, 2 dia), 64.3, 64.2 (C(14)), 62.14, 62.12 (C(13)), 51.98, 51.96 (C(9)), 51.5, 51.4 (C(1)), 45.6, 45.2 (C(6)), 30.7, 30.2 (C(5)), 23.12, 23.10, 20.82, 20.80, 20.7 (CH_3), 14.40, 14.38 ppm (C(15))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 3374 (br. m), 2954 (m), 1748 (s), 1721 (s), 1531 (m), 1439 (m), 1410 (w), 1368 (m), 1231 (s), 1148 (s), 1042 (s), 960 (w), 913 (m), 850 (w), 820 (w), 742 (m), 676 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $[M-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2] \text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_{11}\text{S}^+$: 518.1696 Found 518.1689

S-[4-(2,2-Dichloroacetyl)-4a-hydroxydecahydronaphthalen-2-yl] O-ethyl carbonothioate

IV.32



$$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}$$

$$M = 369.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **IV.D**, adduct **IV.30e** (127 mg, 0.344 mmol, 1 eq.) was allowed to react with NEt_3 (143 μL , 1.03 mmol, 3 eq.) in MeOH (1.3 mL) for 25 h. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc 95:5) afforded compound **IV.32** (81 mg, 64%) as a yellow oil and as a 1:1 mixture of two diastereoisomers.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.86 (s, 0.5 H; H-C(1), cis), 5.83 (s, 0.5 H; H-C(1), trans), 4.26 (dq, J = 8.5, 7.2 Hz, 2 H; H-C(14)), 3.93 (dt, J = 4.1, 1.9 Hz, 0.5 H; H-C(5), trans), 3.39 (tt, J = 12.6, 4.4 Hz, 0.5 H; H-C(5), cis), 3.30 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 0.5 H; H-C(3), trans), 3.08 (dd, J = 12.5, 3.4 Hz, 0.5 H; H-C(3), cis), 2.81 (d, J = 1.5 Hz, 0.5 H; OH, cis), 2.80 (d, J = 1.4 Hz, 0.5 H; OH, trans), 2.54 – 2.36 (m, 0.5 H; H-C(4), trans), 2.30 – 2.19 (m, 0.5 H; H-C(4), cis), 2.17 – 2.02 (m, 1 H; H-C(4)), 1.80 – 1.62 (m, 3 H), 1.60 – 1.40 (m, 4 H), 1.42 – 1.19 ppm (m, 7 H)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) Cis diastereoisomer : δ = 200.4 (C(2)), 170.4 (C(13)), 70.6 (C(8)), 69.8 (C(1)), 63.6 (C(14)), 53.5 (C(3)), 44.8 (C(7)), 42.5 (C(5)), 37.7 (CH_2), 34.0 (CH_2), 33.9 (CH_2), 28.04 (CH_2), 25.9 (CH_2), 21.5 (CH_2), 14.4 ppm (C(15))

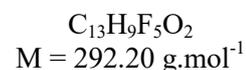
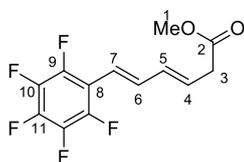
Trans diastereoisomer : δ = 201.4 (C(2)), 170.2 (C(13)), 71.3 (C(8)), 69.9 (C(1)), 63.7 (C(14)), 49.4 (C(3)), 42.9 (C(5)), 40.4 (C(7)), 37.6 (CH_2), 33.0 (CH_2), 32.8 (C(4)), 27.9 (CH_2), 26.0 (CH_2), 21.48 (CH_2), 14.5 ppm (C(15))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 3545 (m), 2934 (s), 2858 (m), 1704 (s), 1447 (m), 1391 (m), 1352 (m), 1319 (m), 1282 (m), 1198 (m), 1141 (s), 1055 (m), 1015 (m), 972 (m), 933 (w), 912 (w), 877 (w), 850 (m), 807 (m), 740 (m), 692 (m), 676 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}^+$: 465.0616

Found 468.0606

IV.6 Dienes

(3E,5E)-Methyl 6-(perfluorophenyl)hexa-3,5-dienoate**IV.39c**

A stirred solution of enone **IV.31e** (95 mg, 0.24 mmol, 1 eq.) in PhMe (1 mL), maintained under an atmosphere of nitrogen, was treated with DBU (0.11 mL, 0.73 mmol, 3 eq.) at ambient temperature. After 1 h the brown reaction mixture was directly subjected to flash chromatography (SiO₂; Pentane → Pentane/Et₂O 97:3) to afford diene **IV.39c** (13 mg, 19%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.06$ (dd, $J = 16.1, 10.4$ Hz, 1 H; H-C(6)), 6.40 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H; H-C(7)), $6.36 - 6.25$ (m, 1 H; H-C(5)), 6.03 (dt, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 1 H; H-C(4)), 3.72 (s, 3 H; H-C(1)), 3.22 ppm (dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 2 H; H-C(3))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 171.5$ (C=O), $146.6 - 143.1$ (m, C_{ar}), $141.45 - 138.82$ (m, C_{ar}), $138.84 - 136.29$ (m, C_{ar}), 136.98 (td, $J = 8.3, 2.8$ Hz; C(6)), 134.1 (C(5)), 129.6 (C(4)), 116.0 (C(7)), $113.09 - 111.38$ (m, C_{ar}), 52.2 (C(1)), 38.1 ppm (C(3))

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) $\delta = -137.99 - -138.28$ (m), -151.83 (t, $J = 20.8$ Hz), $-158.01 - -158.63$ ppm (m)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2956$ (m), 1742 (s), 1653 (w), 1521 (s), 1497 (s), 1437 (w), 1330 (w), 1256 (w), 1201 (w), 1169 (w), 1147 (w), 999 (s), 961 (s), 658 cm⁻¹ (w)

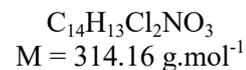
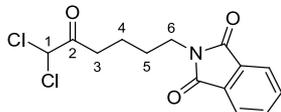
HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₃H₉F₅O₂⁺: 292.0523

Found 292.0515

IV.7 Reduction with $\text{H}_2\text{O}\cdot\text{BEt}_3$

2-(6,6-Dichloro-5-oxohexyl)isoindoline-1,3-dione

IV.48a



According to general procedure **IV.E**, xanthate **IV.19n** (300 mg, 0.69 mmol, 1 eq.) was treated with H_2O (124 μL , 6.9 mmol, 10 eq.) and BEt_3 (2.76 mL, 2.76 mmol, 1 M in hexanes, 4 eq.) in PhMe (6.9 mL), under air for 1.5 h. Flash chromatography afforded the desired compound **IV.48a** (157 mg, 72%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.85$ (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2 H; H- C_{ar}), 7.72 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2 H; H- C_{ar}), 5.80 (s, 1 H; H-C(1)), 3.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H; H-C(6)), 2.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H; H-C(3)), $1.83 - 1.63$ ppm (m, 4 H; H-C(4), H-C(5))

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 196.8$ (C(2)), 168.5 (C=O), 134.1 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 123.4 (C_{ar}), 69.9 (C(1)), 37.4 (CH_2), 34.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 21.0 ppm (CH_2)

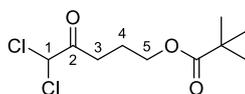
IR (neat) $\tilde{\nu} = 2941$ (m), 1771 (C=O, m), 1712 (C=O, s), 1467 (m), 1437 (m), 1398 (m), 1374 (m), 1037 (m), 793 (m), 720 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3^+$: 313.0272

Found 313.0278

5,5-Dichloro-4-oxopentyl pivalate

IV.48b



$$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_3$$

$$M = 255.14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **IV.E**, xanthate **IV.19c** (180 mg, 0.48 mmol, 1 eq.) was treated with H_2O (85 μL , 4.8 mmol, 10 eq.) and BEt_3 (1.92 mL, 1.92 mmol, 1 M in hexanes, 4 eq.) in PhMe (6.9 mL), under air for 1.5 h. Flash chromatography afforded the desired compound **IV.48b** (64 mg, 52%) as a yellowish oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.83$ (s, 1 H; H-C(1)), 4.09 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H; H-C(5)), 2.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H; H-C(3)), 2.01 (p, $J = 6.9$ Hz, 2 H; H-C(4)), 1.19 ppm (s, 9 H; CH_3)

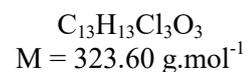
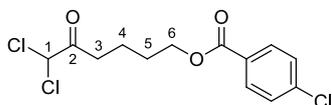
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 196.6$ (C(2)), 178.5 (C(6)), 69.9 (C(1)), 63.0 (C(5)), 38.9 (C(7)), 31.3 (C(3)), 27.3 (CH_3), 23.1 ppm (C(4))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2974$ (m), 2874 (m), 1729 (s), 1481 (m), 1460 (w), 1400 (w), 1336 (w), 1285 (m), 1158 (s), 1037 (m), 792 (m), 735 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_3^+$: 254.0476 Not found

6,6-Dichloro-5-oxohexyl 4-chlorobenzoate

IV.48c



According to general procedure **IV.E**, xanthate **IV.19a** (271 mg, 0.61 mmol, 1 eq.) was treated with H_2O (110 μL , 6.1 mmol, 10 eq.) and BEt_3 (2.44 mL, 2.44 mmol, 1 M in hexanes, 4 eq.) in PhMe (6 mL), under air for 2.5 h. Flash chromatography afforded the desired compound **IV.48c** (121 mg, 61%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.04 - 7.78$ (m, 2 H; H- C_{ar}), $7.51 - 7.35$ (m, 2 H; H- C_{ar}), 5.82 (s, 1 H; H-C(1)), $4.43 - 4.19$ (m, 2 H; H-C(6)), $3.05 - 2.86$ (m, 2 H; H-C(3)), $1.92 - 1.73$ ppm (m, 4 H; H-C(4), H-C(5))

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 197.0$ (C(2)), 165.9 (C=O), 139.6 (C_{ar}), 131.1 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 69.9 (C(1)), 64.7 (C(6)), 34.3 (C(3)), 28.0 (CH_2), 20.4 ppm (CH_2)

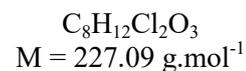
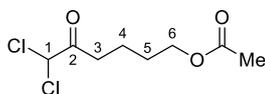
IR (neat) $\tilde{\nu} = 2959$ (m), 1721 (s), 1595 (m), 1403 (m), 1274 (s), 1172 (w), 1119 (m), 1105 (m), 1092 (m), 1015 (m), 760 (m) cm^{-1}

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{O}_3^+$: 321.9930

Found 321.9930

6,6-Dichloro-5-oxohexyl acetate

IV.48d



According to general procedure **IV.E**, xanthate **IV.19b** (206 mg, 0.60 mmol, 1 eq.) was treated with H_2O (108 μL , 6.00 mmol, 10 eq.) and BEt_3 (2.40 mL, 2.40 mmol, 1 M in hexanes, 4 eq.) in PhMe (6.0 mL), under air for 2 h. Flash chromatography afforded the desired compound **IV.48d** (102 mg, 75%) as a yellow liquid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.81$ (s, 1 H; H-C(1)), 4.09 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H; H-C(6)), 2.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H; H-C(3)), 2.05 (s, 3 H; CH_3), 1.82 – 1.58 ppm (m, 4 H; H-C(4), H-C(5))

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 197.0$ (C(2)), 171.3 (C=O), 69.9 (C(1)), 64.0 (C(6)), 34.3 (C(3)), 27.9 (CH_2), 21.1 (CH_3), 20.4 ppm (CH_3)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2960$ (m), 1738 (s), 1455 (w), 1367 (m), 1243 (s), 1041 (m), 788 (w), 733 (w), 607 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $[\text{M}-\text{Cl}]^+ \text{C}_8\text{H}_{12}\text{ClO}_3^+$: 191.0475 Found 191.0482

V. Synthesis of Trifluoromethylketones Saturated and α,β -Unsaturated

V.1 General procedures

General procedure V.A: radical vinylation

A solution of xanthate (n mmol) and vinyl sulfone ($3n$ mmol) in chlorobenzene ($2n$ mL) was heated at reflux under a nitrogen atmosphere for 10 min. A few drops of di-*tert*-butyl peroxide (DTBP) were added, and the reaction mixture was heated at reflux for 4 h. If not completed, vinyl sulfone ($3n$ mmol) and a few more drops of DTBP were added to the reaction mixture in some cases. When completed, the reaction mixture was concentrated, and the product was purified by flash chromatography

General procedure V.B: radical addition on vinyl acetate

Xanthate (n mmol) and vinyl acetate ($2n$ mmol) were heated at reflux in EtOAc ($1-2$ mL/mmol) for 10 minutes. DLP ($2.5-5$ mol%) was then added every hour until total conversion of the starting material was detected by TLC analysis. After cooling at room temperature, volatiles were removed, and flash chromatography the desired compound.

General procedure V.C: xanthates preparation from aldehydes

Aldehyde (n mmol) was dissolved in acetyl chloride ($3n$ mmol) under argon at 0°C and treated with a catalytic amount of anhydrous ZnCl_2 . After 1 h stirring at 0°C , the reaction mixture was concentrated under a nitrogen stream to give a brown residue. This crude product was directly dissolved in EtOH (1 mL/mmol), and potassium *O*-ethyl carbonodithioate ($1.2n$ mmol) was added portionwise over 10 min. After total conversion of the starting material, the residue was partitioned between H_2O and Et_2O . The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, concentrated, and subjected to flash chromatography to afford the corresponding xanthate.

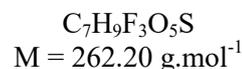
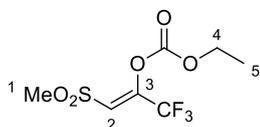
General procedure V.D: deprotection of trifluoromethylated ketones

A solution of enol carbonate (n mmol) in EtOH/ Et_2O 1:1 (4 mL/mmol) was treated with ethylenediamine ($4n$ mmol) at 0°C . After 5 min stirring at 0°C , the ice bath was removed, and the reaction was stirred for until substrate was not detected any more (typically 1 h). The reaction mixture was diluted with Et_2O , and the organic layer was washed successively with aq. citric acid (5%), aq.

sat. NaHCO₃ and brine. It was then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the pure trifluoromethylketone.

General procedure V.E: synthesis of enones

Enol carbonate (n mmol) and lithium iodide (1.2n mmol) in acetic acid (2 mL/mmol) were heated in a reaction tube under microwave irradiations at 150 °C for 10 min. After cooling at room temperature, the crude is taken up in diethyl ether, washed with water, sat. aq. NaHCO₃ and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford title compound.

V.2 Synthesis of olefin **V.39****Ethyl (3,3,3-trifluoro-1-(methylsulfonyl)prop-1-en-2-yl) carbonate****V.39**

A solution of dimethylsulfone (5.00 g, 53.1 mmol, 1eq.) in THF (180 mL) was added dropwise to a solution of sodium hydride 60% in oil (3.19 g, 79.7 mmol, 1.5 eq.) in THF (20 mL) over 30 min. The mixture was then heated 30 min at 55 °C. After cooling to 0 °C, ethyl trifluoroacetate (31.7 mL, 266 mmol, 5 eq.) was added dropwise over 10 min. The reaction mixture was heated at 60 °C for 21 h and then poured into sat. aq. NH_4Cl . The mixture was slowly acidified with concentrated HCl until pH = 3. The aqueous layer was then extracted with CH_2Cl_2 (3 x 200 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated. The residue was dissolved in CH_3CN (100 mL), and washed with pentane (3 x 50 mL). The CH_3CN phase was concentrated under vacuum. The crude material was dissolved in THF (175 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. Ethyl chloroformate (25.3 mL, 266 mmol, 5 eq.) was added dropwise, followed by triethylamine (36.9 mL, 266 mmol, 5 eq.). After 5 h stirring, H_2O (50 mL) was added and the mixture was diluted with EtOAc (200 mL). The organic layer was washed with sat. aq. NaHCO_3 (3 x 50 mL), brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was recrystallized from Et_2O /pentane to give the desired sulfone **V.39** compound as a colorless oil (10.2 g, 73%).

^1H NMR $\delta = 6.78$ (s, 3 H; H-C(2)), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; H-C(4)), 3.11 (s, 3 H; H-C(1)), 1.39 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(5)) (400 MHz, CDCl_3)

^{13}C NMR $\delta = 150.3$ (CO), 144.3 (q, $J = 38.5$ Hz; C(3)), 122.5 (q, $J = 3.02$ Hz; C(2)), 118.3 (q, $J = 276.6$ Hz; CF_3), 67.3 (C(4)), 42.8 (C(1)), 14.1 ppm (C(5)) (101 MHz, CDCl_3)

^{19}F NMR $\delta = -67.88$ ppm (282 MHz, CDCl_3)

m.p. 33.7 – 34.9 °C (Et_2O /Pentane)

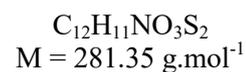
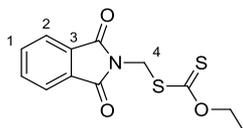
IR (neat): $\tilde{\nu} = 3071$ (m), 3012 (m), 2934 (m), 1789 (s), 1673 (m), 1470 (w), 1449 (w), 1398 (w), 1374 (w), 1354 (w), 1332 (s), 1266 (s), 1225 (s), 1147 (s), 1091 (m), 1021 (m), 967 (m), 901(m), 835 (m), 789 (w), 756 (m), 692 (w), 664 (w), 640 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+): Calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_5\text{S}^+$: 262.0123

Found 262.0128

V.3 Preparation of substrates

V.3.1 Xanthates V.44

S-[(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl] O-ethyl carbonodithioate**V.44a**

2-(Chloromethyl)isoindoline-1,3-dione (1.50 g, 7.67 mmol, 1 eq.) was dissolved in acetone (15 mL). Potassium *O*-ethyl carbonodithioate (1.35 g, 8.34 mmol, 1.1 eq.) was added portionwise over 15 min. After 2 h stirring at 23 °C, ice water was added to dissolve the salts which had precipitated and to precipitate the desired product. The solid was filtered and washed with ice water. Recrystallization from EtOH afforded the desired xanthate **V.44a** (1.46 g, 68%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.88 (m, 2 H; H-C_{ar}), 7.75 (m, 2 H; H-C_{ar}), 5.35 (s, 2 H; H-C(4)), 4.69 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; OCH₂), 1.47 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH₃)

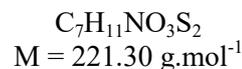
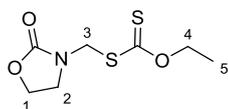
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 210.4 (OSC=S), 166.8 (C=O), 134.6 (C_{ar}), 132.0 (C_{ar}), 123.8 (C_{ar}), 70.7 (OCH₂), 41.4 (C(4)), 13.9 ppm (CH₃)

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2983 (w), 1778 (m), 1721 (very s), 1467 (w), 1409 (m), 1380 (m), 1283 (m), 1229 (m), 1147 (w), 1112 (m), 1081 (m), 1044 (m), 914 (m), 724 cm⁻¹ (m)

m.p. 94.9 – 96.2 °C (EtOH)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₂H₁₁NO₃S₂⁺: 281.0180

Found 281.0179

O-Ethyl S-[(2-oxooxazolidin-3-yl)methyl] carbonodithioate¹**V.44d**

Oxazolidin-2-one (4.35 g, 50.0 mmol, 1 eq.), paraformaldehyde (1.65 g, 55.0 mmol, 1.1 eq.) and trimethylsilyl chloride (31.7 mL, 250 mmol, 5 eq.) were heated under nitrogen in acetonitrile (50 mL) at reflux for 16 h. After cooling at room temperature, the solvent was evaporated. The residue was then dissolved in acetone (100 mL), cooled at 0 °C, and treated with potassium *O*-ethyl carbonodithioate (8.82 g, 55.0 mmol, 1.1 eq.) portionwise. After 2 h stirring at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between H₂O and CH₂Cl₂. The organic layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography (SiO₂; CHCl₃) afforded the desired xanthate **V.44d** (7.84 g, 71%) as a yellow oil.

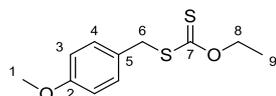
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.17 (s, 2 H; H-C(3)), 4.68 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; H-C(4)), 4.37 – 4.29 (m, 2 H; H-C(1)), 3.70 – 3.62 (m, 2 H; H-C(2)), 1.45 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3 H; H-C(5))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 213.6 (C=S), 157.8 (C=O), 71.0 (C(4)), 62.4 (C(1)), 50.7 (C(3)), 44.0 (C(2)), 13.9 ppm (C(5))

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2985 (m), 1756 (very s), 1481 (m), 1422 (m), 1366 (m), 1259 (m), 1225 (s), 1182 (m), 1149 (w), 1149 (w), 1112 (m), 1083 (m), 1045 (m), 890 (m), 794 (m), 762 (m), 694 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₇H₁₁NO₃S₂⁺: 221.0180 Found 221.0176

¹ S. Fujii, T. Konishi, Y. Matsumoto, Y. Yamaoka, K. Takasu, K.-i. Yamada, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8128.

O-Ethyl S-4-methoxybenzyl carbonodithioate**V.44e**
$$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$$
$$M = 242.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

1-(Chloromethyl)-4-methoxybenzene (1.00 mL, 10.0 mmol, 1 eq) in acetone (20 mL) was treated with potassium *O*-ethyl carbonodithioate (1.76 g, 11.0 mmol, 1.1 eq.) portionwise at room temperature. After 21 h stirring, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was partitioned between H₂O and CH₂Cl₂. The organic layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Ethyl acetate 98:2) afforded title compound **V.44e** (1.07 g, 44%) as a yellow oil.

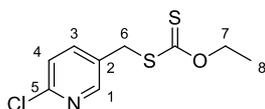
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.29 - 7.24$ (m, 2 H; H-C_{ar}), $6.90 - 6.79$ (m, 2 H; H-C_{ar}), 4.66 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; H-C(8)), 4.33 (s, 2 H; H-C(6)), 3.79 (s, 3 H; H-C(1)), 1.42 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(9))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 214.4$ (C(7)), 159.2 (C_{ar}), 130.4 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 114.2 (C_{ar}), 70.1 (C(8)), 55.4 (C(1)), 40.2 (C(6)), 13.9 ppm (C(9))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 3033$ (m), 2956 (m), 2956 (m), 2935 (m), 2907 (m), 2835 (m), 2428 (w), 2058 (w), 1887 (w), 1611 (s), 1584 (m), 1513 (s), 1463 (m), 1441 (m), 1387 (w), 1362 (m), 1317 (w), 1302 (m), 1250 (s), 1219 (s), 1177 (m), 1147 (m), 1111 (m), 1048 (s), 1011 (w), 832 (m), 752 (m), 676 (m), 634 cm⁻¹ (w)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₁H₁₄O₂S₂⁺: 242.0435

Found 242.023

S-[(6-Chloropyridin-3-yl)methyl] O-ethyl carbonodithioate²**V.44f**

$$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NOS}_2$$

$$M = 247.76 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

2-Chloro-5-(chloromethyl)pyridine (1.00 g, 6.17 mmol, 1 eq.) was dissolved in acetone (12 mL). Potassium *O*-ethyl carbonodithioate (1.09 g, 6.79 mmol, 1.1 eq.) was added portionwise over 15 min. After 16 h stirring at 23 °C, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between CH_2Cl_2 (10 mL) and H_2O (10 mL), and the organic layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to give the desired compound **V.44f** (1.44 g, 94%) as a yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.38$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H; H-C(1)), 7.66 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1 H; H-C(3)), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H; H-C(4)), 4.64 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; H-C(7)), 4.32 (s, 2 H; H-C(6)), 1.42 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(8))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 212.8$ (C=S), 150.7, 150.1, 139.4, 131.4, 124.3 (C_{ar}), 70.7 (C(7)), 36.6 (C(6)), 13.9 ppm (C(8))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2983$ (m), 1670 (w), 1586 (m), 1565 (m), 1461 (s), 1380 (m), 1289 (m), 1225 (s), 1137 (m), 1108 (m), 1048 (s), 1023 (m), 981 (w), 831 (m), 743 (m), 652 (w), 631 cm^{-1} (w)

m.p. 60.3 – 61.8 °C (EtOH/Et₂O)

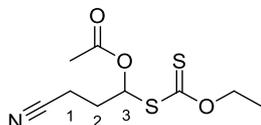
HRMS (EI⁺) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNOS}_2^+$: 246.9892 Found 246.9906

² Z. Ferjancic, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Synthesis* **2008**, 2996.

V.3.2 Xanthates V.46 via radical addition on vinyl acetate

3-Cyano-1-((ethoxycarbonothioyl)thio)propyl acetate³

V.46a



$$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$$

$$M = 247.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Xanthate⁴ (1.01 g, 6.26 mmol, 1 eq.) and vinyl acetate (1.15 mL, 12.5 mmol, 2 eq.) were heated at reflux in EtOAc (12.5 mL) for 10 minutes. DLP (124 mg, 5 mol%) was added, and the mixture was heated at reflux for 1 h. After cooling at room temperature, the solvent was evaporated. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc 85:15) afforded title compound **V.46a** (1.28 g, 83%) as a pale yellow liquid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.66 (t, J = 6.2 Hz, 1 H; H-C(3)), 4.73 – 4.59 (m, 2 H; OCH₂), 2.59 – 2.45 (m, 2 H; H-C(2)), 2.38 – 2.30 (m, 2 H; H-C(1)), 2.12 (s, 3 H; OCOCH₃), 1.43 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3 H; OCH₂CH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 209.0 (OSC=S), 169.3 (C=O), 118.4 (CN), 79.1 (C(3)), 70.7 (CH₂), 30.5 (C(2)), 20.9 (OCOCH₃), 14.0 (C(1)), 13.8 ppm (OCH₂CH₃)

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2895 (m), 2938 (m), 2250 (m), 1754 (s), 1441 (m), 1370 (s), 1214 (very s), 1149 (w), 1113 (m), 1036 (s), 938 (m), 853 (w), 812 (w), 624 cm⁻¹ (w)

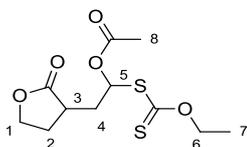
HRMS (EI⁺) Calcd for C₉H₁₃NO₃S₂⁺: 247.0337 Found 247.0338

³ L. Debien. Thèse, Ecole Polytechnique, **2013**.

⁴ S. E. Dinizo, R. W. Freerksen, W. E. Pabst, D. S. Watt, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2846.

1-[(Ethoxycarbonothioyl)thio]-2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)ethyl acetate³

V.46b



$$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}_2$$

$$M = 292.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

A mixture of the corresponding xanthate⁵ (1.03 g, 5.00 mmol, 1 eq.) and vinyl acetate (922 μL , 10.0 mmol, 2eq.) was heated in EtOAc (20 mL) at reflux under nitrogen for 10 min. Lauroyl peroxide (20.0 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) was then added, and the mixture was heated 1 h. DLP was then added every hour until total consumption of the starting material. The reaction was finished after 4 h heating. After cooling at room temperature, the solvent was evaporated. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc 8:2) afforded the two diastereoisomers of title compound **V.46b** (1.36 g, 93%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.78 - 6.67$ (m, 1 H; H-C(5)), 4.73 – 4.58 (m, 2 H; H-C(6)), 4.42 – 4.33 (m, 1 H; H-C(1), 1st dia), 4.24 – 4.14 (m, 1 H; H-C(1), 2nd dia), 2.77 – 2.45 (m, 3 H; H-C(3), CH_2), 2.10 (s, 1.5 H; H-C(8), 1st dia), 2.08 (s, 1.5 H; H-C(8), 2nd dia), 2.16 – 1.97 (m, 2 H; CH_2), 1.47 – 1.38 ppm (m, 3 H; H-C(7))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 209.8, 209.7$ (C=S), 178.0, 177.9 (C=O), 169.47, 169.45 (C=O), 79.9, 78.9 (C(5)), 70.7, 70.5 (C(6)), 66.7, 66.6 (C(1)), 36.80, 36.75 (C(3)), 35.6, 35.1 (CH_2), 29.3, 29.1 (CH_2), 20.99, 20.95 (C(8)), 13.8 ppm (C(7))

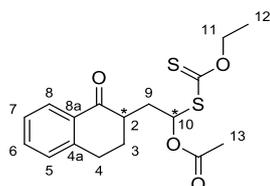
IR (neat) $\tilde{\nu} = 3640$ (m), 3522 (br m), 2987 (s), 1171 (br s), 1443 (m), 1372 (m), 1231 (m), 1114 (m), 1047 (m), 845 (m), 778 (m), 707 (w), 666 (w), 625 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{OS}_2]^+ \text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4^+$: 171.0657 Found 171.0660

⁵ P. E. Reyes-Gutierrez, R. O. Torres-Ochoa, R. Martinez, L. D. Miranda, *Org. Biomol. Chem* **2009**, *7*, 1388.

1-[(Ethoxycarbonothioyl)thio]-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl acetate

V.46c



$$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$$

$$M = 352.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

A solution of *O*-ethyl *S*-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl) carbonodithioate⁶ (490 mg, 1.84 mmol, 1 eq.) and vinyl acetate (339 μL , 3.68 mmol, 2 eq.) in EtOAc (7 mL) was heated at reflux for 10 min. DLP (37 mg, 5 mol%) was then added every hour until total consumption of starting material. The reaction required 35 mol% DLP. After cooling at room temperature, the solvent was evaporated. Flash chromatography (Petroleum Ether/EtOAc 95:5 \rightarrow 9:1) afforded title compound **V.46c** (387 mg, 60%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 7.46 (dd, J = 10.6, 4.4 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1 H; H-C_{ar}), 6.87 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 0.5 H; H-C(10), 1st dia), 6.83 (dd, J = 8.5, 6.1 Hz, 0.5 H; H-C(10), 2nd dia), 4.77 – 4.48 (m, 2 H; H-C(11)), 3.13 – 2.96 (m, 2 H; H-C(4)), 2.85 – 2.72 (m, 1 H; H-C(9)), 2.69 – 2.53 (m, 1 H; H-C(2)), 2.43 (dq, J = 12.9, 4.3 Hz, 0.5 H; H-C(3), 1st dia), 2.36 (dq, J = 12.9, 4.3 Hz, 0.5 H; H-C(3), 2nd dia), 2.09 (s, 1.5 H; H-C(13), 1st dia), 2.07 (s, 1.5 H; H-C(13), 2nd dia), 2.03 – 1.86 (m, 2 H; H-C(9), H-C(3)), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 1.5 H; H-C(12), 1st dia), 1.41 ppm (t, J = 7.1 Hz, 1 H; H-C(12), 2nd dia)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 210.6, 210.4 (C=S), 198.6, 198.3 (C=O), 169.62, 169.60 (C=O), 143.9, 143.8, 133.59, 133.57, 132.3, 128.88, 128.86, 127.7, 126.8 (6 C_{ar}), 80.3, 79.2 (C(10)), 70.5, 70.4 (C(11)), 44.74, 44.66 (C(2)), 34.6, 34.1 (C(9)), 29.2, 28.97, 28.94, 28.8 (2 CH₂), 21.08, 21.05 (C(13)), 13.8 ppm (C(12))

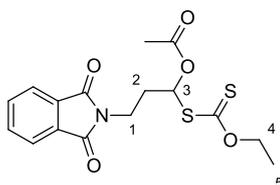
IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 3066 (m), 2984 (m), 2936 (m), 2864 (m), 1750 (s), 1683 (s), 1601 (m), 1455 (m), 1433 (m), 1369 (m), 1311 (m), 1291 (m), 1226 (s), 1150 (m), 1113 (m), 1047 (m), 1016 (m), 964 (m), 938 (w), 911 (w), 855 (w), 776 (m), 742 (m), 675 (w), 625 cm⁻¹ (w)

HRMS (EI⁺) Calcd for [M-C₃H₅OS₂]⁺: C₁₄H₁₅O₃⁺: 231.1021 Found 231.1021

⁶ H. Jullien, B. Quiclet-Sire, T. Tétart, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 302.

3-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-1-[(ethoxycarbonothioyl)thio]propyl acetate

V.46d



$$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}_2$$

$$M = 367.44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

S-[(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl] *O*-ethyl carbonodithioate (**V.44a**) (775 mg, 2.75 mmol, 1 eq.) and vinyl acetate (508 μL , 5.51 mmol, 2 eq.) were heated in ethyl acetate (3 mL) at reflux for 10 min. DLP (138 mg, 12.5 mol%) was then added over 3 hours. After cooling at room temperature, the mixture was concentrated under vacuum. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc 8:2) afforded the title compound **V.46d** (450 mg, 45%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.89 - 7.82$ (m, 2 H; H- C_{ar}), $7.75 - 7.70$ (m, 2 H; H- C_{ar}), 6.58 (dd, $J = 7.6, 5.3$ Hz, 1 H; H-C(3)), 4.65 – 4.57 (m, 2 H; H-C(4)), 3.93 – 3.75 (m, 2 H; H-C(1)), 2.46 – 2.29 (m, 2 H; H-C(2)), 2.07 (s, 3 H; CH_3), 1.37 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(5))

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 209.8$ (C=S), 169.3 (C=O), 168.2 (C=O), 134.2 (C_{ar}), 132.1 (C_{ar}), 123.5 (C_{ar}), 78.4 (C(3)), 70.4 (C(4)), 34.4 (C(1)), 33.3 (C(2)), 20.9 (CH_3), 13.7 ppm (C(5))

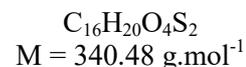
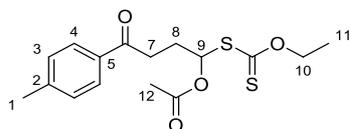
IR (neat) $\tilde{\nu} = 3472$ (m), 3061 (m), 2985 (m), 2941 (m), 1755 (very s), 1714 (very s), 1615 (m), 1468 (m), 1435 (1372 (s), 1397 (s), 1289 (m), 1218 (s), 1173 (m), 1113 (m), 1089 (m), 1051 (m), 1027 (m), 959 (m), 939 (m), 890 (m), 853 (w), 794 (w), 720 (m), 636 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}_2^+$: 367.0548

Found 367.0556

1-[(Ethoxycarbonothioyl)thio]-4-oxo-4-(p-tolyl)butyl acetate

V.46e



O-Ethyl *S*-[2-oxo-2-(*p*-tolyl)ethyl] carbonodithioate (670 mg, 2.63 mmol, 1 eq.) and vinyl acetate (485 μL , 5.27 mmol, 2 eq.) were heated at reflux in ethyl acetate (2.6 mL) for 10 min. DLP (53 mg, 0.13 mmol, 5 mol%) was added then added every hour until total completion of the reaction. After 2 h heating, the reaction mixture was allowed to cool at room temperature and concentrated. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum Ether/EtOAc 95:5 \rightarrow 9:1) afforded title compound **V.46e** (609 mg, 68%) as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.85$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H; H- C_{ar}), 7.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H; H- C_{ar}), 6.74 (t, $J = 6.5$ Hz, 1 H; H-C(9)), $4.76 - 4.54$ (m, 2 H; H-C(10)), $3.25 - 3.00$ (m, 2 H; H-C(7)), $2.48 - 2.33$ (m, 5 H; H-C(8), H-C(12)), 2.07 (s, 3 H; H-C(1)), 1.41 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 9 H; H-C(11))

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.2$ (C=S), 197.7 (C=O), 169.5 (C=O), 144.3 (C_{ar}), 134.2 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 80.5 (C(9)), 70.4 (C(10)), 34.2 (C(7)), 28.7 (C(8)), 21.8 (C(12)), 21.0 (C(1)), 13.8 ppm (C(11))

m.p. $64.4 - 67.3$ $^\circ\text{C}$

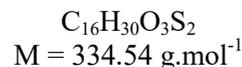
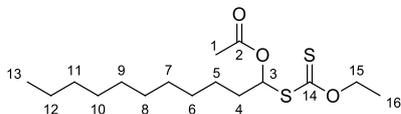
IR (neat) $\tilde{\nu} = 2883$ (m), 2935 (m), 1749 (s), 1683 (s), 1607 (m), 1573 (w), 1441 (m), 1409 (m), 1369 (m), 1227 (s), 1182 (m), 1149 (m), 1113 (m), 1051 (s), 939 (m), 899 (w), 812 (m), 795 (m), 623 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2^+$: 340.0803 Not found

V.3.3 Xanthates V.46 from aldehydes

1-[(Ethoxycarbonothioyl)thio]undecyl acetate

V.46h



Undecyclic aldehyde (2.06 mL, 10 mmol, 1 eq.) was dissolved in acetyl chloride (2.13 mL, 30 mmol, 3 eq.) under argon at 0 °C and treated with a catalytic amount of anhydrous ZnCl_2 . After 1 h stirring at 0 °C, the reaction mixture was concentrated under a nitrogen stream to give a brown residue. This crude product was directly dissolved in EtOH (10 mL), and potassium *O*-ethyl carbonodithioate (1.92 g, 12 mmol, 1.2 eq.) was added portionwise over 10 min. After 17 h stirring at room temperature, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The residue was partitioned between H_2O and Et_2O . The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/ Ethyl acetate 100:0 \rightarrow 98:2) afforded title compound **V.46h** (1.95 g, 58%) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.63 (t, J = 6.6 Hz, 1 H; H-C(3)), 4.70 – 4.57 (m, 2 H; H-C(15)), 2.08 (s, 3 H; H-C(1)), 1.94 – 1.83 (m, 2 H; H-C(4)), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; H-C(16)), 1.35 – 1.20 (m, 16 H; H-C(5,6,7,8,9,10,11,12)), 0.88 ppm (t, J = 6.9 Hz, 3 H; H-C(13))

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 210.8 (C(14)), 169. (C(2)), 81.0 (C(3)), 70.3 (C(15)), 34.2 (C(4)), 32.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 25.5, 22.8 (8 CH_2), 21.1 (C(1)), 14.3 (C(13)), 13.8 ppm (C(15))

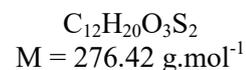
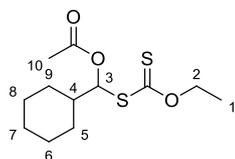
IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2925 (s), 2856 (s), 1755 (s), 1464 (m), 1370 (m), 1292 (w), 1223 (br. s), 1149 (m), 1113 (m), 1017 (m), 941 (m), 858 (w), 784 (m), 722 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{S}_2^+$: 334.1636

Found 334.1629

Cyclohexyl[(ethoxycarbonothioyl)thio]methyl acetate⁷

V.46i



Cyclohexanecarbaldehyde (1.21 mL, 10 mmol, 1 eq.) was added slowly to a solution of acetyl chloride (1.44 mL, 20 mmol, 2 eq.) and catalytic anhydrous ZnCl_2 in CHCl_3 (2 mL) at -10°C under inert atmosphere. After addition, the reaction mixture is allowed to warm at room temperature and stirred for 2 h. Evaporation of the solvent gave the chlorinated intermediate **V.47i** (1.72 g, 90%).

This intermediate (993 mg, 5.21 mmol, 1 eq.) was directly treated with potassium *O*-ethyl carbonodithioate (918 mg, 5.73 mmol, 1.1 eq.) in EtOH (10 mL). After 24 h stirring at room temperature, the reaction mixture was diluted with H_2O (30 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The combined organic layer was washed with water (10 mL), brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc 98:2) afforded title compound **V.46i** (539 mg, 37%) as a yellowish oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.59$ (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H; H-C(3)), 4.76 – 4.54 (m, 2 H; H-C(2)), 2.08 (s, 3 H; H-C(10)), 1.96 – 1.64 (m, 6 H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(1)), 1.30 – 1.03 ppm (m, 5 H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 211.0$ (C=S), 169.6 (C=O), 84.9 (C(3)), 70.3 (C(2)), 42.3 (C(4)), 29.0, 28.6, 26.1, 25.9, 25.9 (CH_2), 21.1 (C(10)), 13.8 ppm (C(1))

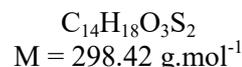
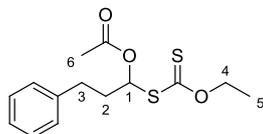
IR (neat) $\tilde{\nu} = 2930$ (m), 2855 (m), 1754 (s), 1450 (m), 1368 (m), 1292 (w), 1219 (s), 1112 (m), 1050 (s), 1016 (m), 981 (m), 953 (m), 913 (w), 858 (w), 748 (w), 667 (w), 623 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}_2^+$: 276.0854 Found 276.0856

⁷ S. K. Bagal, L. Tournier, S. Z. Zard, *Synlett* **2006**, 1485.

1-[(Ethoxycarbonothioyl)thio]-3-phenylpropyl acetate

V.46j



3-Phenylpropionaldehyde (2.00 mL, 15.2 mmol, 1 eq.) was dissolved in acetyl chloride (3.24 mL, 45.6 mmol, 3 eq.) under argon at 0 °C and treated with a catalytic amount of anhydrous ZnCl_2 . After 2 h stirring at 0 °C, the reaction mixture was filtered over Cellite with CHCl_3 and concentrated under a nitrogen stream to give a brown residue. This crude product was directly dissolved in EtOH (30 mL), and potassium *O*-ethyl carbonodithioate (2.92 g, 18.2 mmol, 1.2 eq.) was added portionwise over 10 min. After 18 h stirring at room temperature, the reaction mixture was concentrated under vacuum. The residue was partitioned between H_2O and Et_2O . The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/ Ethyl acetate 97:3) afforded title compound **V.46j** (2.29 g, 50%) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.33 - 7.27$ (m, 2 H; H- C_{ar}), $7.23 - 7.16$ (m, 3 H; H- C_{ar}), 6.67 (t, $J = 6.5$ Hz, 1 H; H-C(1)), 4.73 – 4.56 (m, 2H; H-C(4)), 2.84 – 2.70 (m, 2 H; H-C(3)), 2.35 – 2.19 (m, 2 H; H-C(2)), 2.06 (s, 3 H; H-C(6)), 1.40 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(5))

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.3$ (C=S), 169.5 (C=O), 140.4, 128.7, 128.5, 126.4 (C_{ar}), 80.5 (C(1)), 70.3 (C(4)), 36.0 (C(2)), 31.9 (C(3)), 21.0 (C(6)), 13.8 ppm (C(5))

IR (neat) $\tilde{\nu} = 3028$ (m), 2984 (m), 2936 (m), 1751 (s), 1604 (m), 1497 (m), 1455 (m), 1370 (m), 1218 (s), 1148 (m), 1113 (m), 1051 (s), 1023 (m), 938 (w), 749 (m), 700 cm^{-1} (m)

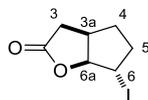
HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2^+$: 298.0697

Found 298.0703

V.3.4 Preparation of iodine derivatives V.50

6-Iodohexahydro-2*H*-cyclopenta[*b*]furan-2-one⁸

V.50a



C₇H₉IO₂
M = 252.0496 g·mol⁻¹

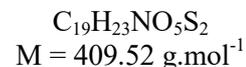
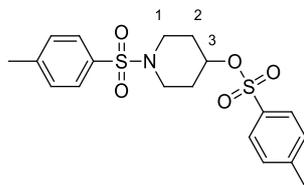
A solution of iodine (4.21 g, 16.6 mmol, 2 eq.) and potassium iodide (8.23 g, 49.8 mmol, 6 eq.) in H₂O (20 mL) was added slowly to a solution of 2-(cyclopent-2-en-1-yl)acetic acid (1.00 mL, 8.30 mmol, 1 eq.) in THF (24 mL) and sat. aq. NaHCO₃ (16 mL). After 5 h stirring at 25 °C, the reaction mixture was treated with sat. aq. Na₂S₂O₅ until the brown color disappeared. The organic layer was extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The combined organic layer was washed with sat. aq. Na₂S₂O₅ (25 mL), H₂O (25 mL) and brine (25 mL). It was then dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give 6-iodohexahydro-2*H*-cyclopenta[*b*]furan-2-one (**V.50a**, 1.92 g, 92%) as an orange oil.

¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	δ = 5.20 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1 H; H-C(6a)), 4.47 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H; H-C(6)), 3.21 – 3.11 (m, 1 H; H-C(3a)), 2.89 (dd, <i>J</i> = 18.5, 10.2 Hz, 1 H; H-C(3)), 2.51 – 2.40 (m, 1 H; H-C(4)), 2.37 (dd, <i>J</i> = 18.5, 1.9 Hz, 1 H; H-C(3)), 2.20 – 2.00 (m, 2 H; H-C(5)), 1.65 – 1.54 ppm (m, 1 H; H-C(4))	
¹³ C NMR (101 MHz, CDCl ₃)	δ = 176.7 (C=O), 92.5 (C(6a)), 36.3 (C(3a)), 36.2 (C(3)), 34.8 (C(5)), 32.3 (C(4)), 29.5 ppm (C(6))	
IR (neat)	$\tilde{\nu}$ = 2965 (w), 1782 (very s), 1143 (w), 1415 (w), 1346 (w), 1321 (w), 1302 (w), 1221 (w), 1163 (m), 1044 (w), 1003 (m), 973 (w), 943 (w), 913 (m), 875 (m) 820 (w), 744 (m), 667 cm ⁻¹ (w)	
HRMS (EI ⁺)	Calcd for C ₇ H ₉ IO ₂ ⁺ : 251.9647	Found 251.9642

⁸ M. Seemann, M. Schöller, S. Kudis, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 2122.

1-Tosylpiperidin-4-yl 4-methylbenzenesulfonate

V.50b'



A solution of 4-hydroxypiperidine (5.00 g, 49.4 mmol, 1 eq.) and tosyl chloride (23.6 g, 124 mmol, 2.5 eq.) in pyridine (170 mL) was stirred at 25 °C for 24 h. Water (100 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic layer was washed with 1 M aq. HCl (50 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. Recrystallization from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ afforded 1-tosylpiperidin-4-yl 4-methylbenzenesulfonate **V.50b'** (17.2 g, 85%) as a yellow solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.72$ (m, 2 H; H- C_{ar}), 7.61 (m, 2 H; H- C_{ar}), 7.32 (dd, $J = 7.9, 5.1$ Hz, 4 H; H- C_{ar}), 4.53 (m, 1 H; H-C(3)), 3.13 (m, 2 H; H-C(1)), 3.00 (ddd, $J = 12.1, 8.5, 3.8$ Hz, 2 H; H-C(1)), 2.45 (s, 3 H; CH_3), 2.44 (s, 3 H; CH_3), 1.85 ppm (m, 4 H; H-C(2))

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 145.1$ (C_{ar}), 144.0 (C_{ar}), 133.9 (C_{ar}), 133.1 (C_{ar}), 130.1 (C_{ar}), 129.9 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 76.1 (C(3)), 42.4 (C(1)), 30.7 (C(2)), 21.7 (CH_3), 21.7 ppm (CH_3)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2930$ (m), 2861 (m), 1598 (m), 1495 (m), 1455 (m), 1351 (s), 1233 (m), 1189 (m), 1176 (s), 1166 (s), 1120 (w), 1095 (m), 1048 (m), 1018 (m), 954 (m), 905 (s), 854 (m), 815 (m), 723 (s), 706 (w), 679 (m), 651 cm^{-1} (m)

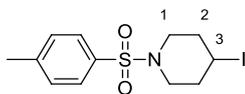
m.p. $141.9 - 144.5$ °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$) ($^{9[18][18]}$: $140.5 - 141$ °C)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}_2^+$: 409.1018 Found 409.1017

⁹ D. A. Walsh, S. K. Franzysheh, J. M. Yanni, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 105.

4-Iodo-1-tosylpiperidine

V.50b



$$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{INO}_2\text{S}$$

$$M = 365.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

1-Tosylpiperidin-4-yl 4-methylbenzenesulfonate **V.50b'** (6.30 g, 15.4 mmol, 1 eq.) and sodium iodide (5.76 g, 38.5 mmol, 2.5 eq.) were heated under reflux in acetone (60 mL). After 24 h heating, sodium iodide (2.30 g, 15.4 mmol, 1 eq.) was added, and the mixture was then heated 7 h at reflux. The reaction mixture was treated with aq. sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (30 mL) and diluted with EtOAc (100 mL). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Recrystallization from $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ afforded 4-iodo-1-tosylpiperidine **V.50b** (3.92 g, 70%) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.65$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H; H- C_{ar}), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H; H- C_{ar}), $4.36 - 4.22$ (m, 1 H; H-C(3)), $3.23 - 3.13$ (m, 2 H; H-C(1)), $3.04 - 2.94$ (m, 2 H; H-C(1)), 2.45 (s, 2 H; CH_3), $2.19 - 2.04$ ppm (m, 4 H; H-C(2))

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 143.8$ (C_{ar}), 133.4 (C_{ar}), 129.9 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 45.8 (C(1)), 36.6 (C(2)), 25.7 (C(3)), 21.7 ppm (CH_3)

m.p. $148.2 - 151.2$ °C ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$) (10 : $148 - 149$ °C)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2959$ (m), 2921 (m), 2869 (m), 1922 (w), 1596 (m), 1441 (m), 1378 (m), 1342 (very s), 1308 (m), 1297 (m), 1264 (w), 1183 (s), 1164 (very s), 1091 (m), 1048 (m), 1006 (m), 926 (s), 853 (m), 813 (m), 739 (s), 708 (m), 681 (s), 650 cm^{-1} (m).

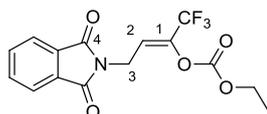
HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{INO}_2\text{S}^+$: 364.9946

Found 364.9944

¹⁰ C. Ollivier, P. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496.

V.4 Vinylation reaction

V.4.1 Trifluoromethylated enol carbonates V.45 and V.40

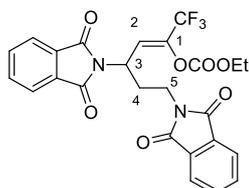
(Z)-4-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-1,1,1-trifluorobut-2-en-2-yl ethyl carbonate**V.45a**

$$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_5$$

$$M = 343.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.44a** (280 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (783 mg, 3.00 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (10 mL) in presence of DTBP. After 4 h of reaction, vinylsulfone (783 mg, 3.00 mmol, 3 eq.) and DTBP were added. After 4 h, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether \rightarrow Petroleum ether/EtOAc 85:15) afforded title compound **V.45a** (245 mg, 71%) as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)	<u>Z compound (Major diastereoisomer)</u>
	$\delta = 7.86$ (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2 H; H-C _{ar}), 7.74 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2 H; H-C _{ar}), 6.28 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H; H-C(2)), 4.39 (dq, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 2 H; H-C(3)), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2), 1.40 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3)
	<u>Characteristic peaks for E compound (minor diastereoisomer)</u>
	$\delta = 5.99$ (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H; H-C(2)), 4.64 (dq, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 2 H; H-C(3)), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H; CH_2), 1.34 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H; CH_3)
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)	$\delta = 167.5$ (C(4)), 151.5 (C=O), 138.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 37.4$ Hz, C(1)), 134.4 (C _{ar}), 132.0 (C _{ar}), 123.7 (C _{ar}), 120.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz, C(2)), 119.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.4$ Hz; CF_3), 66.3 (OCH_2), 32.4 (C(3)), 14.1 ppm (CH_3)
	m.p.
IR (neat)	$\tilde{\nu} = 3479$ (m), 3066 (w), 2989 (m), 2943 (m), 1778 (very s), 1722 (very s), 1715 (very s), 1615 (m), 1470 (m), 1423 (m), 1395 (m), 1372 (m), 1338 (m), 1295 (m), 1235 (s), 1195 (s), 1142 (s), 1091 (w), 1054 (m), 1008 (m), 983 (m), 953 (m), 896 (m), 871 (m), 794 (m), 776 (m), 721 cm^{-1} (s)
HRMS (EI^+)	Calcd for $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2]^+ \text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3^+$: 271.0456
	Found 271.0451

(Z)-4,6-Bis(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-1,1,1-trifluorohex-2-en-2-yl**V.45b**

$$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$$

$$M = 516.42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.44b**¹¹ (227 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (1 mL) in presence of DTBP. After 4 h of reaction, vinylsulfone (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) and DTBP were added. After 4 h heating, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc 7:3) afforded title compound **V.45b** (176 mg, 68%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.79 (m, 4 H; H-C_{ar}), 7.70 (m, 4 H; H-C_{ar}), 6.63 (d, J = 9.3 Hz, 1 H; H-C(2)), 5.08 (td, J = 9.3, 6.3 Hz, 1 H; H-C(3)), 4.22 (m, 2 H; OCH₂), 3.74 (dt, J = 14.6, 7.6 Hz, 1 H; H-C(5)), 3.65 (ddd, J = 14.6, 8.2, 5.4 Hz, 1 H; H-C(5)), 2.58 (m, 1 H; H-C(4)), 2.39 (m, 1 H; H-C(4)), 1.33 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 168.1 (C=O), 167.5 (C=O), 151.5 (O₂C=O), 137.8 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 37.4 Hz; C(1)), 134.4 (C_{ar}), 134.1 (C_{ar}), 132.0 (C_{ar}), 131.8 (C_{ar}), 123.6 (C_{ar}), 123.4 (C_{ar}), 122.5 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 3.3 Hz; C(2)), 119.4 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 273.8 Hz; CF₃), 66.4 (OCH₂), 43.0 (C(3)), 34.8 (C(5)), 30.3 (C(4)), 14.1 ppm (CH₃)

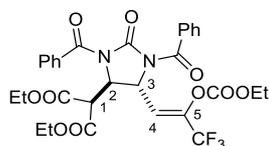
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -66.23 ppm (s)

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2986 (m), 2943 (m), 1777 (very s), 1715 (very s), 1615 (m), 1469 (m), 1438 (m), 1385 (s), 1337 (m), 1304 (m), 1245 (s), 1197 (m), 1143 (m), 1089 (m), 1069 (m), 1010 (m), 885 (m), 868 (m), 833 (w), 794 (w), 776 (m), 719 (m), 640 cm⁻¹ (w)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₂₅H₁₉F₃N₂O₇⁺: 516.1144

Found 516.1155

¹¹ For the synthesis of the starting material, see: S. Han, R. A. Jones, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 7192.

(Z)-Diethyl 2-(1,3-dibenzoyl-5-{2-[(ethoxycarbonyl)oxy]-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl}-2-oxoimidazolidin-4-yl)malonate**V.45c**

$$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{10}$$

$$M = 634.55 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.44c**¹² (272 mg, 0.47 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (1 mL) at reflux for 10 min. DTBP (6 – 7 drops) was then added. After 4 h heating, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc 8:2) afforded title compound **V.45c** (196 mg, 66%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.63 – 7.53 (m, 4 H; H-C_{ar}), 7.50 – 7.41 (m, 2 H; H-C_{ar}), 7.40 – 7.32 (m, 4 H; H-C_{ar}), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1 H; H-C(4)), 5.49 – 5.40 (m, 1 H; H-C(3)), 4.99 (dd, J = 4.1, 2.4 Hz, 1 H; H-C(2)), 4.34 (d, J = 4.1 Hz, 1 H; H-C(1)), 4.43 – 4.08 (m, 6 H; 3 OCH₂), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH₃), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH₃), 1.19 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3 H; CH₃)

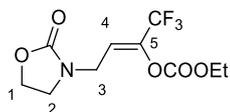
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 169.9 (C=O), 168.8 (C=O), 166.7 (C=O), 166.6 (C=O), 151.8 (C=O), 149.5 (C=O), 138.3 (q, J_{C-F} = 37.2 Hz; C(5)), 133.5 (C_{ar}), 133.4 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 131.9 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 122.8 (q, J_{C-F} = 3.4 Hz; C(4)), 119.5 (q, J_{C-F} = 274.6 Hz; CF₃), 66.4 (OCOCH₂), 62.7 (OCH₂), 62.6 (OCH₂), 55.4 (C(2)), 52.0 (C(1)), 51.3 (C(3)), 14.1 (2 CH₃), 13.9 ppm (CH₃)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = –65.01 ppm (s)

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2986 (m), 1782 (s), 1730 (s), 1687 (s), 1602 (w), 1468 (w), 1449 (m), 1284 (s), 1240 (m), 1179 (m), 1143 (m), 097 (m), 1031 (m), 1012 (m), 913 (m), 861 (m), 829 (m), 742 (m), 724 (m), 695 (m), 661 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₃₀H₂₉F₃N₂O₁₀⁺: 634.1774 Found 634.1780

¹² For the synthesis of the starting material, see: S. Han, S. Z; *Zard Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5386.

(Z)-Ethyl [1,1,1-trifluoro-4-(2-oxooxazolidin-3-yl)but-2-en-2-yl] carbonate**V.45d**

$$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_5$$

$$M = 283.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.44d** (111 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (1 mL) at reflux for 10 min. DTBP (6 drops) was then added. After 4 h heating, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO_2 ; $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ 70:30) afforded title compound **V.45d** (123 mg, 87%) as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.13$ (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H; H-C(4)), 4.40 – 4.31 (m, 4 H; H-C(1), OCH_2), 4.03 – 3.99 (m, 2 H; H-C(3)), 3.61 – 3.53 (m, 2 H; H-C(2)), 1.39 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H- CH_3)

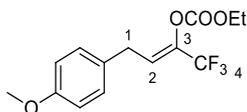
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 158.3$ (C=O), 151.5 (C=O), 138.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 37.4$ Hz; C(5)), 120.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz; C(4)), 119.1 (dd, $J_{\text{C-F}} = 275.9$ Hz; CF_3), 66.5 (OCH_2), 62.1 (OCH_2), 44.7 (C(2)), 39.3 (C(3)), 14.1 ppm (CH_3)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -66.53$ ppm (s)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 3508$ (w), 2991 (m), 2937 (m), 1778 (br s), 1594 (w), 1486 (m), 1435 (m), 1373 (m), 1343 (m), 1236 (s), 1195 (m), 1034 (m), 1009 (m), 974 (m), 899 (w), 763 (m), 707 (m), 651 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_5^+$: 283.0668

Found 283.0675

(Z)-Ethyl [1,1,1-trifluoro-4-(4-methoxyphenyl)but-2-en-2-yl] carbonate**V.45e**

$$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4$$

$$M = 304.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.44e** (121 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (1 mL) in presence of DTBP. After 4 h heating, vinylsulfone (393 mg, 1.50 mmol, 1 eq.) and a few drops of DTBP were added again. After 4 h, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether \rightarrow Petroleum ether/EtOAc 95:5) afforded title compound **V.45e** (102 mg, 67%) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.12$ (m, 2 H; H- C_{ar}), 6.85 (m, 2 H; H- C_{ar}), 6.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H; H-C(2)), 4.32 (m, 2 H; OCH_2), 3.79 (s, 3 H; OCH_3), 3.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H; H-C(1)), 1.38 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; OCH_2CH_3)

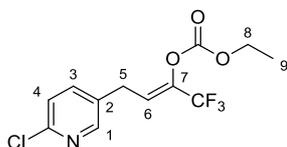
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 158.7$ (C=O), 152.1 (C_{ar}), 135.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 36.9$ Hz; C(3)), 129.7 (C_{ar}), 129.1 (C_{ar}), 125.7 (dd, $J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz; C(2)), 119.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.5$ Hz; C(4)), 114.3 (C_{ar}), 66.0 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 30.6 (C(1)), 14.2 ppm (OCH_2CH_3)

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -66.00$ ppm (s)

IR (neat): $\tilde{\nu} = 2991$ (w), 2839 (w), 1777 (s), 1700 (w), 1613 (w), 1586 (w), 1514 (s), 1467 (w), 1373 (w), 1354 (m), 1333 (m), 1303 (m), 1236 (s), 1180 (m), 1136 (m), 1094 (w), 1061 (w), 1036 (w), 1009 (m), 975 (w), 913 (w), 875 (w), 831 (w), 778 (w), 747 (w), 688 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4^+$: 304.0922

Found 304.0922

(Z)-4-(6-Chloropyridin-3-yl)-1,1,1-trifluorobut-2-en-2-yl ethyl carbonate**V.45f**

$$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_3$$

$$M = 309.67 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.44f** (124 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (1 mL) for 15 min, and DTBP (6 – 7 drops) was added. After 4 h heating, DTBP (6 – 7 drops) and sulfone (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) were added. After 4 h heating, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc 95:5 → 9:1) afforded title compound **V.45f** (92 mg, 59%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.25$ (dd, $J = 2.5, 0.5$ Hz, 1 H; H-C(1)), 7.53 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1 H; H-C(3)), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H; H-C(4)), 6.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H; H-C(6)), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; H-C(8)), 3.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H; H-C(5)), 1.36 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(9))

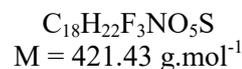
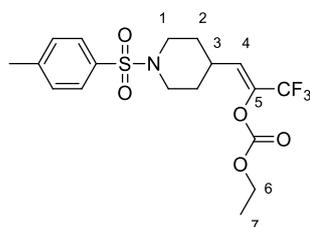
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 151.8$ (C=O), 150.3 ($\text{C}_{\text{ar}}-\text{Cl}$), 149.6 (C(1)), 139.2 (C(3)), 137.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 37.0$ Hz; C(7)), 131.7 (C(4)), 123.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz; H-C(6)), 119.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.9$ Hz; CF_3), 66.3 (C(8)), 28.0 (C(5)), 14.1 ppm (C(9))

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -66.20$ ppm (s)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2989$ (m), 1776 (s), 1703 (w), 1588 (m), 1567 (m), 1462 (m), 1387 (m), 1373 (m), 1355 (m), 1331 (m), 1283 (m), 1239 (s), 1195 (s), 1139 (s), 1063 (m), 1025 (m), 1009 (m), 975 (w), 898 (w), 875 (w), 834 (w), 778 (m), 740 (w), 705 (w), 658 (w), 633 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_3^+$: 309.3080

Found 309.0378

(Z)-Ethyl [3,3,3-trifluoro-1-(1-tosylpiperidin-4-yl)prop-1-en-2-yl] carbonate^{13,14} V.40

According to general procedure V.A, *O*-ethyl *S*-(1-tosylpiperidin-4-yl) carbonodithioate (180 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone V.39 (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (1 mL) in presence of DTBP. After 4 h of reaction, vinylsulfone (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) and DTBP were added. After 4 h heating, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc 9:1) afforded title compound V.40 (180 mg, 85%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2 H; H-C_{ar}), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2 H; H-C_{ar}), 5.84 (d, J = 10.1 Hz, 1 H; H-C(4)), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; H-C(6)), 3.78 (dt, J = 12.0, 2.8 Hz, 2 H; H-C(1)), 2.44 (s, 3 H; CH₃), 2.28 (td, J = 12.0, 2.4 Hz, 2 H; H-C(1)), 2.24 – 2.13 (m, 1 H; H-C(3)), 1.76 (dd, J = 13.0, 2.4 Hz, 2 H; H-C(2)), 1.54 (qd, J = 13.0, 4.1 Hz, 2 H; H-C(2)), 1.32 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3 H; H-C(7))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 152.1 (C=O), 143.8 (C_{ar}), 135.5 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 36.8 Hz; C(5)), 133.2 (C_{ar}), 129.8 (C_{ar}), 128.7 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 3.2 Hz; C(4)), 127.9 (C_{ar}), 119.7 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 272.9 Hz; CF₃), 66.1 (C(6)), 45.7 (C(1)), 32.5 (C(3)), 30.0 (C(2)), 21.7 (CH₃), 14.1 ppm (C(7))

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -66.05 ppm (s)

m.p. 105.0 – 106.7 °C

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2928 (m), 2852 (m), 1775 (very s), 1703 (w), 1598 (m), 1467 (m), 1449 (m), 1353 (m), 1335 (s), 1252 (s), 1227 (s), 1194 (m), 1167 (s), 1135 (m), 1094 (m), 1052 (m), 1019 (m), 933 (m), 881 (m), 851 (w), 817 (m), 779 (w), 726 (m), 701 (m), 653 (m), 621 cm⁻¹ (m).

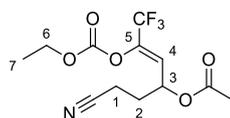
¹³ G. Ouvry. Thèse, Ecole Polytechnique, 2002.

¹⁴ This compound has also been prepared from iodinated derivative V.50b in 72% yield.

HRMS (EI⁺)Calcd for C₁₈H₂₂F₃NO₅S⁺: 421.1171

Found 421.1160

V.4.2 Trifluoromethylated enol carbonates V.49

(Z)-1-Cyano-5-[(ethoxycarbonyloxy]-6,6,6-trifluorohex-4-en-3-yl acetate**V.49a**

C₁₂H₁₄F₃NO₅
M = 309.24 g·mol⁻¹

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.46a** (124 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (1 mL) in presence of DTBP. After 4 h heating, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc 8:2) afforded title compound **V.49a** (133 mg, 86%) as a light orange oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H; H-C(4)), 5.48 (dd, *J* = 13.3, 7.6 Hz, 1 H; H-C(3)), 4.30 – 4.22 (m, 2 H; H-C(6)), 2.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H; H-C(1)), 2.06 – 1.98 (m, 5 H; H-C(2), COCH₃), 1.31 ppm (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; H-C(7))

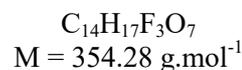
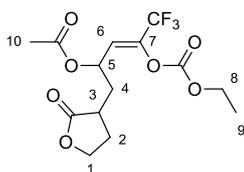
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 169.71 (COCH₃), 151.69 (O₂C=O), 137.83 (q, *J*_{C-F} = 37.4 Hz; C(5)), 122.29 (q, *J*_{C-F} = 3.3 Hz; C(4)), 119.18 (q, *J*_{C-F} = 273.8 Hz; CF₃), 118.52 (CN), 66.51 (C(6)), 66.19 (C(3)), 29.04 (C(2)), 20.69 (COCH₃), 14.02 (C(7)), 13.48 ppm (C(1))

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -66.35 ppm (s)

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 3645 (m), 3544 (m), 3484 (m), 2990 (s), 2945 (s), 2251 (s), 1779 (s), 1749 (s), 1635 (w), 1552 (w), 1470 (m), 1447 (m), 1429 (m), 1373 (m), 1346 (m), 1244 (m), 1140 (m), 1097 (m), 1013 (m), 878 (m), 831 (m), 777 (m), 644 (w), 619 cm⁻¹ (w)

HRMS (EI⁺)Calcd for [M-C₃H₄O₂]⁺ C₉H₁₀F₃NO₃⁺: 237.0613

Found 237.0618

(Z)-4-[(Ethoxycarbonyloxy)-5,5,5-trifluoro-1-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)pent-3-en-2-yl acetate **V.49b**

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.46b** (146 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (1 mL) at reflux for 10 min. DTBP (6 drops) was then added. After 4 h heating, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc 8:2 \rightarrow 7:3) afforded two diastereoisomers of title compound **V.49b** (136 mg, 77%) as a colorless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.07 - 6.00$ (m, 1 H; H-C(6)), 5.71 (dd, $J = 14.0, 7.8$ Hz, 0.5 H; H-C(5), 1st dia), 5.64 (td, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 0.5 H; H-C(5), 2nd dia), 4.42 – 4.27 (m, 3 H; H-C(1), H-C(8)), 4.24 – 4.14 (m, 1 H; H-C(1)), 2.64 – 2.53 (m, 1 H; H-C(3)), 2.53 – 2.36 (m, 1.5 H; H-C(2), H-C(4)), 2.27 (dt, $J = 14.3, 5.5$ Hz, 0.5 H; H-C(4)), 2.08 (s, 0.5 H; H-C(10), 1st dia), 2.07 (s, 0.5 H; H-C(10) 2nd dia), 2.06 – 1.86 (m, 1.5 H; H-C(2), H-C(4)), 1.75 (ddd, $J = 14.6, 10.2, 4.5$ Hz, 0.5 H; H-C(4)), 1.38 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(9))

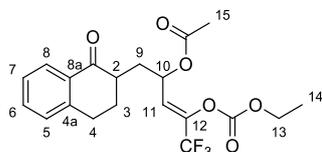
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 178.2, 178.2$ (C=O), 170.0, 169.8 (C=O), 151.8, 151.7 (C=O), 66.6, 66.5, 66.5, 66.4 (CH_2), 66.0, 65.5 (C(5)), 36.0, 35.9 (C(3)), 34.7, 34.3 (C(4)), 29.2, 29.2 (C(2)), 21.0, 20.9 (C(10)), 14.2 ppm (C(11))

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -66.11$ (s, 1st dia), -66.25 ppm (s, 2nd dia)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2989$ (m), 1775 (s), 1457 (w), 1373 (m), 1345 (m), 1301 (m), 1228 (s), 1196 (m), 1139 (m), 1023 (m), 913 (m), 831 (w), 776 (w), 744 (m), 707 (w), 669 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_7^+$: 354.0926

Found 354.0928

(Z)-4-[(Ethoxycarbonyloxy)-5,5,5-trifluoro-1-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)pent-3-en-2-yl] acetate**V.49c**

$$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_6$$

$$M = 414.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.46c** (176 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (1 mL) with DTBP (6 – 7 drops). After 4 h of reaction, vinylsulfone (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) and DTBP (6 – 7 drops) were added. After 4 h heating, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc 9:1) afforded title compound **V.49c** (87 mg, 42%) as a yellow oil.

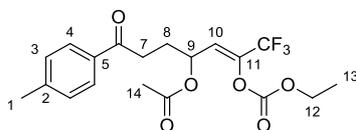
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.05 - 7.95$ (m, 1 H; H-C_{ar}), $7.51 - 7.43$ (m, 1 H; H-C_{ar}), $7.33 - 7.27$ (m, 1 H; H-C_{ar}), $7.25 - 7.21$ (m, 1 H; H-C_{ar}), 6.10 (d, $J = 3.7$ Hz, 0.5 H; H-C(11), 1st dia), 6.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 0.5 H; H-C(11), 2nd dia), $5.85 - 5.73$ (m, 1 H; H-C(10)), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H; H-C(13), 1st dia), $4.33 - 4.26$ (m, 1 H; H-C(13), 2nd dia), $3.13 - 2.93$ (m, 2 H), $2.64 - 2.47$ (m, 1.5 H), $2.44 - 2.36$ (m, 0.5 H), 2.30 (m, 0.5 H), $2.23 - 2.15$ (m, 0.5 H), 2.06 (s, 1.5 H; H-C(15), 1st dia), 2.03 (s, 1.5 H; H-C(15), 2nd dia), $1.99 - 1.66$ (m, 2 H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 1.5 H; H-C(14), 1st dia), 1.37 ppm (t, $J = 7.2$ Hz, 1.5 H; H-C(14), 2nd dia)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 199.0, 198.9$ (C=O), $170.1, 170.0$ (C=O), $151.9, 151.8$ (C=O), $143.8, 143.8$ (C_{ar}), 137.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 37.2$ Hz; C(12)), 137.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 37.1$ Hz; C(12)), $133.6, 133.49, 132.47, 132.4, 128.9, 128.8, 127.6, 127.6, 126.82, 126.78$ (C_{ar}), 124.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz; C(11)), 124.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz; C(11)), 119.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.7$ Hz; CF_3), 119.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.7$ Hz; CF_3), 66.9 (C(10)), $66.3, 66.2$ (C(13)), 65.4 (C(10)), $43.9, 43.7$ (C(2)), $34.1, 33.6, 29.8, 29.0, 28.8, 28.6$ (CH_2), $21.01, 20.96$ (C(15)), $14.17, 14.16$ ppm (C(14))

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -65.96$ (s, 1st dia), -66.03 ppm (s, 2nd dia)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2987$ (m), 2939 (m), 1779 (s), 1746 (s), 1683 (s), 1602 (m), 1456 (m), 1435 (w), 1372 (m), 1345 (m), 1229 (s), 1195 (s), 1140 (s), 1017 (m), 960 (w), 933 (w), 886 (w), 831 (w), 776 (w), 743 (w), 707 (w), 677 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_6^+$: 414.1290 Found 414.1295

(Z)-2-[(Ethoxycarbonyloxy)-1,1,1-trifluoro-7-oxo-7-(p-tolyl)hept-2-en-4-yl] acetate**V.49d**

$$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_6$$

$$M = 402.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.46d** (170 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (1 mL) with DTBP (3 – 4 drops). After 4 h of reaction, vinylsulfone (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) and DTBP (3 – 4 drops) were added. After 4 h heating, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc 9:1) afforded title compound **V.49d** (106 mg, 53%) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.86 - 7.82$ (m, 2 H; H- C_{ar}), $7.29 - 7.23$ (m, 2 H; H- C_{ar}), 6.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H; H-C(10)), 5.63 (dd, $J = 14.4, 6.4$ Hz, 1 H; H-C(9)), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; H-C(12)), 3.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H; H-C(7)), 2.41 (s, 3 H; H-C(1)), 2.24 – 2.10 (m, 2 H; H-C(8)), 2.04 (s, 3 H; H-C(14)), 1.38 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(13))

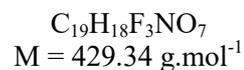
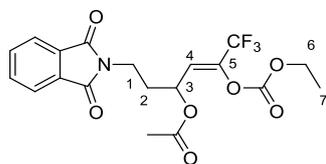
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 198.0$ (C=O), 169.9 (C=O), 151.8 (C=O), 144.2 (C_{ar}), 137.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 37.2$ Hz; C(11)), 134.3 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 123.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz; C(10)), 119.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.8$ Hz, H; CF_3), 67.2 (C(9)), 66.3 (C(12)), 33.6 (C(7)), 27.9 (C(8)), 21.8 (C(1)), 20.9 (C(14)), 14.1 ppm (C(13))

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -65.95$ ppm (s)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2986$ (m), 2938 (m), 1779 (s), 1747 (s), 1683 (s), 1608 (m), 1575 (w), 1447 (w), 1410 (w), 1372 (m), 1345 (m), 1231 (br. s), 1197 (s), 1141 (s), 1017 (m), 975 (w), 895 (w), 815 (w), 776 (w), 706 (m), 637 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_6^+$: 402.1290

Found 402.1286

(Z)-1-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-5-[(ethoxycarbonyloxy)-6,6,6-trifluorohex-4-en-3-yl] acetate **V.49e**

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.46e** (177 mg, 0.48 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone (393 mg, 1.50 mmol, 3.1 eq.) were heated in chlorobenzene (1 mL) in presence of DTBP. After 4 h heating, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc 7:3) afforded title compound **V.49e** (140 mg, 68%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.85$ (m, 2 H; H-C_{ar}), 7.72 (m, 2 H; H-C_{ar}), 6.06 (dq, $J = 8.0, 0.6$ Hz, 1 H; H-C(4)), 5.46 (m, 1 H; H-C(3)), 4.25 (m, 2 H; H-C(6)), 3.84 (m, 1 H; H-C(1)), 3.73 (ddd, $J = 14.0, 7.0, 5.6$ Hz, 1 H; H-C(1)), 2.13 (m, 2 H; H-C(2)), 2.02 (s, 3 H; OCOCH₃), 1.32 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H-C(7))

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 169.9$ (C=O), 168.2 (C=O), 151.7 (O₂C=O), 137.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 37.2$ Hz; C(5)), 134.2 (C_{ar}), 132.1 (C_{ar}), 123.5 (C_{ar}), 123.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz; C(4)), 119.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 273.7$ Hz; CF₃), 66.2 (C(6)), 65.8 (C(3)), 34.0 (C(1)), 31.6 (C(2)), 20.8 (OCOCH₃), 14.1 ppm (C(7))

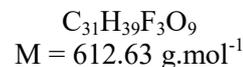
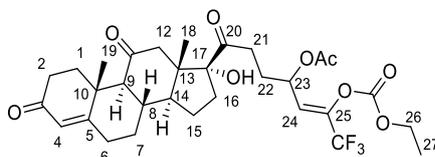
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) $\delta = -66.12$ ppm (s)

IR (neat): $\tilde{\nu} = 3473$ (w), 2987 (m), 2945 (m), 1777 (s), 1748 (s), 1714 (s), 1615 (w), 1469 (w), 1439 (m), 1398 (m), 1372 (m), 1372 (m), 1345 (m), 1300 (m), 1225 (s), 1196 (m), 1143 (m), 1090 (m), 1013 (m), 958 (w), 895 (s), 832 (s), 776 (s), 721 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺): Calcd for C₁₉H₁₈F₃NO₇⁺: 429.1035

Found 429.1042

(Z)-2-[(Ethoxycarbonyloxy)-1,1,1-trifluoro-7-[(10R,13S,17R)-17-hydroxy-10,13-dimethyl-3,11-dioxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl]-7-oxohept-2-en-4-yl acetate **V.49g**



A solution of steroid **V.46g**¹⁵ (150 mg, 0.27 mmol, 1 eq.) and vinyl sulfone **V.39** (215 mg, 0.82 mmol, 3 eq.) in 1,2-dichloroethane (0.6 mL) was heated at reflux under nitrogen for 10 min. DLP (22 mg, 20 mol%) was then added every 90 min until full consumption of the starting material. After 16 h heating, the mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (Petroleum Ether/ Acetone/THF 70:25:5) afforded two diastereoisomers **V.49g** (84 mg, 51%) as an orange oil.

¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 6.33 (d, J = 7.9 Hz, 0.5 H; H-C(24), 1st dia), 6.32 (d, J = 7.7 Hz, 0.5 H; H-C(24), 2nd dia), 5.69 – 5.60 (m, 1 H; H-C(4)), 5.56 – 5.45 (m, 1 H; H-C(23)), 4.69 (s, 0.5 H; HO, 1st dia), 4.67 (s, 0.5 H; HO, 2nd dia), 4.43 – 4.29 (m, 2 H; H-C(26)), 3.06 – 2.90 (m, 2 H), 2.82 – 2.61 (m, 3 H), 2.60 – 2.41 (m, 4 H), 2.45 – 2.37 (m, 1 H), 2.35 – 2.25 (m, 1 H), 2.20 – 2.06 (m, 3 H), 2.06 (s, 1.5 H; OCOCH₃, 1st dia), 2.02 (s, 1.5 H; OCOCH₃, 2nd dia), 2.03 – 1.94 (m, 1 H), 1.96 – 1.82 (m, 2 H), 1.76 – 1.58 (m, 2 H), 1.51 – 1.41 (m, 1 H), 1.42 (s, 3 H; H-C(19)), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 1.5 H; H-C(27), 1st dia), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 1.5 H; H-C(27), 2nd dia), 1.32 – 1.25 (m, 1 H), 0.57 (s, 1.5 H; H-C(18), 1st dia), 0.54 ppm (s, 1.5 H; H-C(18), 2nd dia)

¹³C NMR (101 MHz, (CD₃)₂CO) δ = 211.3, 211.1 (C(20)), 210.3 (C(11)), 198.5 (C(3)), 170.3 (OCOCH₃), 169.2 (C(5)), 152.5, 152.4 (OCOOEt), 89.9, 89.8 (C(17)), 68.1, 67.9 (C(23)), 66.9 (C(26)), 63.0 (CH), 51.3 (C(10)), 51.2 (CH₂), 50.7, 50.6 (CH), 39.0 (C(13)), 37.3 (CH), 35.5, 34.9, 34.7, 34.5, 34.4, 34.3, 33.3, 32.9 (6 CH₂), 28.0, 27.6 (CH₂), 23.8 (CH₂), 20.8, 20.8 (OCH₃), 17.6 (C(19)), 16.14, 16.07 (C(18)), 14.3 ppm (C(27))

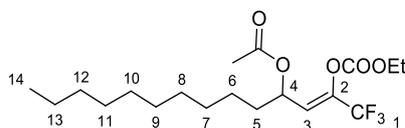
¹⁹F NMR (282 MHz, (CD₃)₂CO) δ = -61.41 (s, 1st dia), -61.46 ppm (s, 2nd dia)

IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 3463 (br. m), 2942 (m), 1778 (s), 1745 (s), 1704 (s), 1668 (s), 1616 (m), 1436 (m), 1372 (m), 1372 (m), 1346 (m), 1302 (m), 1232 (very s), 1195 (m), 1138 (m), 1049 (m), 1018 (m), 952 (w), 869 (m), 830 (w), 777 (w), 688 (w), 633 cm⁻¹ (w)

¹⁵ For the synthesis of compound **V.46g**: L. Debien, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5118

HRMS (EI⁺)Calcd for C₃₁H₃₉F₃O₉⁺: 612.2546

Found 612.2542

(Z)-2-[(Ethoxycarbonyloxy)-1,1,1-trifluorotetradec-2-en-4-yl acetate**V.49h**C₁₉H₃₁F₃O₅
M = 396.44 g.mol⁻¹

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.46h** (669 mg, 2.00 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (1.57 g, 6.00 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (4 mL) in presence of DTBP. After 4 h heating, DTBP (10 drops) was added again, the reaction mixture heated for 2 h. It was then cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc 98:2) afforded title compound **V.49h** (668 mg, 84%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H; H-C(3)), 5.50 (dd, *J* = 13.6, 7.7 Hz, 1 H; H-C(4)), 4.31 (m, 2 H; OCH₂), 2.05 (s, 3 H; COCH₃), 1.66 (m, *J* = 19.1, 13.8, 6.9 Hz, 2 H; H-C()), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; OCH₂CH₃), 1.25 (s, 16 H; 8 CH₂ 0.88 ppm (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H; H-C(14))

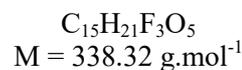
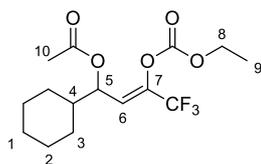
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 170.0 (C=O), 151.7 (C=O), 137.0 (q, *J* = 37.2 Hz; C(2)), 124.3 (q, *J* = 3.1 Hz; C(3)), 119.5 (q, *J* = 273.7 Hz; C(1)), 67.6 (C(4)), 66.2 (OCH₂), 33.6 (C(5)), 32.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 22.8 (CH₂), 21.0 (OCCH₃), 14.3 (C(14)), 14.2 ppm (OCH₂CH₃)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -65.94 ppm (s)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2928 (s), 2857 (s), 1780 (s), 1748 (s), 1468 (m), 1372 (m), 1344 (m), 1301(m), 1242 (s), 1196 (m), 1145(s), 1020 (s), 973 (w), 940 (w), 896 (w), 873 (w), 830 (w), 776 (m), 722 (w), 707 (m), 636 (w), 616 cm⁻¹ (w)

HRMS (EI⁺):Calcd for C₁₉H₃₁F₃O₅⁺: 396.2124

Found 396.2130

(Z)-1-Cyclohexyl-3-[(ethoxycarbonyloxy)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-yl] acetate**V.49i**

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.46i** (276 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (787 mg, 3.00 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (2 mL) for 15 min, and DTBP (6 – 7 drops) was added. After 4 h heating, DTBP (6 – 7 drops) and sulfone (787 mg, 3.00 mmol, 3 eq.) were added. After 4 h heating, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO_2 ; Petroleum ether/EtOAc 95:5) afforded title compound **V.49i** (263 mg, 78%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.03$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H; H–C(6)), 5.38 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1 H; H–C(5)), 4.38 – 4.24 (m, 2 H; H–C(8)), 2.05 (s, 3 H; H–C(10)), 1.79 – 1.71 (m, 3 H) 1.70 – 1.60 (m, 3 H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; H–C(9)), 1.31 – 1.10 (m, 3 H), 1.08 – 0.94 ppm (m, 2 H)

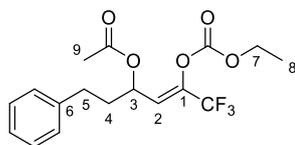
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.0$ (C=O), 151.7 (C=O), 70.7 (C(5)), 66.1 (C(8)), 41.5 (C(4)), 28.3, 28.3, 26.2, 25.84, 25.77 (CH_2), 20.9 (C(10)), 14.1 ppm (C(9))

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -65.49$ ppm (s)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2934$ (m), 2858 (m), 1782 (s), 1747 (s), 1452 (m), 1372 (m), 1343 (m), 1299 (m), 1273 (m), 1245 (s), 1196 (s), 1144 (s), 1097 (m), 1018 (m), 981 (m), 947 (w), 931 (m), 915 (m), 890 (m), 845 (w), 831 (w), 776 (w), 709 (w), 621 cm^{-1} (w)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_5^+$: 338.1341

Found 338.1336

(Z)-5-[(Ethoxycarbonyloxy)-6,6,6-trifluoro-1-phenylhex-4-en-3-yl acetate**V.49j**

$$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_5$$

$$M = 360.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.46j** (298 mg, 1.00 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (787 mg, 3.00 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (2 mL) in presence of 10 drops of DTBP. After 4 h, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/Et₂O 9:1) afforded title compound **V.49j** (283 mg, 80%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.32 - 7.26$ (m, 2 H; H-C_{ar}), $7.23 - 7.14$ (m, 3 H; H-C_{ar}), 6.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H; H-C(2)), 5.59 – 5.48 (m, 1 H; H-C(3)), 4.36 – 4.18 (m, 2 H; H-C(7)), 2.75 – 2.59 (m, 2 H; H-C(5)), 2.05 (s, 3 H; H-C(9)), 2.13 – 1.93 (m, 2 H; H-C(4)), 1.36 ppm (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H; H-C(8))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 169.9$ (C=O), 151.7 (C=O), 140.6 (C_{ar}), 137.1 (q, $J_{C-F} = 37.2$ Hz; (C(1))), 128.7 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 124.0 (q, $J_{C-F} = 3.4$ Hz; (C(2))), 119.49 (q, $J_{C-F} = 273.6$ Hz; (CF₃)), 67.3 (C(3)), 66.2 (C(7)), 35.0 (C(4)), 31.3 (C(5)), 20.9 (C(9)), 14.1 ppm (C(8))

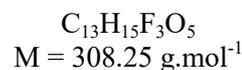
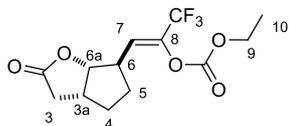
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) $\delta = -66.04$ ppm (s)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 3065$ (m), 3029 (m), 2987 (m), 2938 (m), 2867 (m), 1779 (s), 1747 (s), 1604 (m), 1497 (m), 1455 (m), 1371 (m), 1344 (m), 1231 (s), 1196 (m), 1141 (s), 1095 (w), 1019 (m), 888 (m), 830 (m), 776 (m), 750 (m), 701 (m), 637 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₇H₁₉F₃O₅⁺: 360.1185

Found 360.189

V.4.3 From iodine derivatives V.50

(Z)-Ethyl [3,3,3-trifluoro-1-(2-oxohexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-6-yl)prop-1-en-2-yl] carbonate **V.51**

According to general procedure **V.A**, xanthate **V.50a** (126 mg, 0.50 mmol, 1 eq.) and vinylsulfone **V.39** (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) were heated in chlorobenzene (1 mL) with DTBP (6 – 7 drops). After 4 h of reaction, vinylsulfone (393 mg, 1.50 mmol, 3 eq.) and DTBP were added. After 4 h heating, the reaction was cooled to room temperature and concentrated under a nitrogen stream. Flash chromatography (SiO₂; Petroleum ether/EtOAc 8:2 → 7:3) afforded title compound **V.51** (81 mg, 53%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.93 (d, J = 9.7 Hz, 1 H; H-C(7)), 4.74 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 1 H; H-C(6a)), 4.39 – 4.27 (m, 2 H; H-C(9)), 3.08 – 2.99 (m, 1 H; H-C(6)), 2.99 – 2.89 (m, 1 H; H-C(3a)), 2.81 (dd, J = 18.2, 9.9 Hz, 1 H; H-C(3)), 2.35 (dd, J = 18.2, 2.6 Hz, 1 H; H-C(3)), 2.22 – 2.01 (m, 2 H; H-C(4), H-C(5)), 1.66 – 1.50 (m, 2 H; H-C(4), H-C(5)), 1.39 ppm (t, J = 7.1 Hz, 2 H; H-C(10))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 176.6 (C=O), 151.7 (C=O), 136.8 (q, J_{C-F} = 36.9 Hz; C(8)), 125.2 (q, J_{C-F} = 3.1 Hz; C(7)), 119.6 (q, J_{C-F} = 273.0 Hz; CF₃), 89.0 (C(6a)), 66.3 (C(9)), 42.9 (C(6)), 38.1 (C(3a)), 35.5 (3), 32.2 (CH₂), 30.3 (CH₂), 14.1 ppm (C(10))

¹⁹F NMR (287 MHz) δ = –66.12 ppm (s)

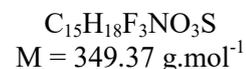
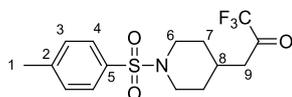
IR (neat) $\tilde{\nu}$ = 2971 (m), 2878 (m), 1778 (s), 1702 (w), 1469 (m), 1420 (m), 1372 (m), 1356 (m), 1321 (m), 1194 (m), 1234 (s), 1194 (m), 1137 (m), 1014 (m), 879 (w), 778 (w), 711 (w), 667 cm⁻¹ (w)

HRMS (EI⁺) Calcd for $[M-C_3H_4O_2]^+$ C₁₀H₁₁F₃O₃⁺: 236.0660 Found 236.0660

V.5 Towards ketones and enones

1,1,1-Trifluoro-3-(1-tosylpiperidin-4-yl)propan-2-one

V.55



A solution of enol carbonate **V.40** (200 mg, 0.47 mmol, 1 eq.) in EtOH/Et₂O 1:1 (2 mL) was treated with ethylenediamine (127 μL , 1.90 mmol, 2 eq.) at 0 °C. After 5 min stirring at 0 °C, the ice bath was removed, and the reaction was stirred for 1 h at 23 °C. The reaction mixture was diluted with Et₂O (5 mL), and the organic layer was washed successively with aq. citric acid (5%, 3 x 2 mL), NaHCO₃ (1 x 3 mL) and brine. It was then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the pure trifluoromethylketone **V.55** (143 mg, 87%) as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.67 - 7.57$ (m, 2 H; H-C_{ar}), 7.32 (m, 2 H; H-C_{ar}), 3.78 (dd, $J = 9.8$, 1.9 Hz, 2 H; H-C(6)), 2.62 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H; H-C(9)), 2.43 (s, 3 H; H-C(1)), 2.34 – 2.17 (m, 2 H; H-C(6)), 1.90 – 1.80 (m, 1 H; H-C(8)), 1.79 – 1.72 (m, 2 H; H-C(7)), 1.45 – 1.31 ppm (m, 2 H; H-C(7))

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 190.3$ (q, $J_{\text{C-F}} = 35.4$ Hz; C=O), 143.8 (C_{ar}), 133.0 (C_{ar}), 129.8 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 115.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 292.0$ Hz; CF₃), 46.2 (C(6)), 42.4 (C(9)), 31.1 (C(7)), 30.2 (C(8)), 21.7 ppm (C(1))

¹⁹F NMR $\delta = -74.81$ ppm (s)

m.p. 138.6 – 139.4 °C

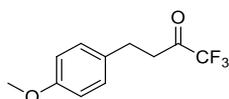
IR (neat) $\tilde{\nu} = 2930$ (m), 2856 (m), 1759 (s), 1598 (w), 1495 (w), 1469 (m), 1444 (m), 1403 (m), 1362 (m), 1335 (s), 1308 (m), 1265 (m), 1247 (s), 1209 (s), 1185 (w), 1169 (s), 1139 (m), 1120 (m), 1095 (m), 1051 (m), 1027 (m), 981 (w), 939 (m), 911 (w), 891 (m), 849 (s), 813 (m), 801 (m), 790 (m), 727 (s), 709 (m), 653 (m), 615 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₅H₁₈F₃NO₃S⁺: 349.0959

Found 349.0965

1,1,1-Trifluoro-4-(4-methoxyphenyl)butan-2-one

V.60



A solution of enol carbonate **V.45e** (69 mg, 0.23 mmol, 1 eq.) in EtOH/Et₂O 1:1 (1 mL) was treated with ethylenediamine (61 μL , 0.91 mmol, 4 eq.) at 0 °C. After 5 min stirring at 0 °C, the ice bath was removed, and the reaction was stirred for 1 h at 24 °C. The reaction mixture was diluted with Et₂O (3 mL), and the organic layer was washed successively with aq. citric acid (5%, 3 x 2 mL), NaHCO₃ (1 x 3 mL) and brine. It was then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the pure trifluoromethylketone **V.60** (53 mg, 91%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.17 - 7.08$ (m, 2 H; H-C_{ar}), $6.89 - 6.80$ (m, 2 H; H-C_{ar}), 3.79 (s, 3 H; CH₃), 3.07 – 2.90 ppm (m, 4 H; 2 CH₂)

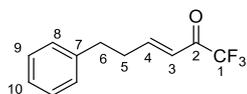
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 190.85$ (q, $J_{C-F} = 35.2$ Hz; C=O), 158.5 (C_{ar}), 131.4 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 115.67 (q, $J_{C-F} = 292.1$ Hz; CF₃), 114.3 (C_{ar}), 55.4 (CH₃), 38.5 (CH₂), 27.7 ppm (CH₂)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) $\delta = -74.54$ ppm (s)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 2938$ (m), 2839 (m), 1764 (s), 1614 (m), 1586 (w), 1515 (s), 1467 (m), 1404 (w), 1302 (m), 1251 (s), 1201 (m), 1179 (m), 1139 (m), 1058 (m), 1036 (m), 992 (m), 826 (m), 749 (m), 690 cm⁻¹ (m)

HRMS (EI⁺) Calcd for C₁₁H₁₁F₃O₂⁺: 232.0711

Found 232.0715

(E)-1,1,1-Trifluoro-6-phenylhex-3-en-2-one**V.64a**

$$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$$

$$M = 228.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Enol carbonate **V.49j** (100 mg, 0.28 mmol, 1 eq.) and lithium iodide (47 mg, 0.33 mmol, 1.2 eq.) in acetic acid (500 μL) were heated in a reaction tube under microwave irradiations at 150 $^{\circ}\text{C}$ for 10 min. After cooling at room temperature, the crude is taken up in diethyl ether, washed with water, sat. aq. NaHCO_3 and brine. The organic layer is dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford title compound **V.64a** (60 mg, 94%) as a yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.33 - 7.06$ (m, 5 H; H- C_{ar} , H-C(4)), 6.33 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H; H-C(3)), 2.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H; H-C(6)), 2.58 ppm (td, $J = 7.8, 6.7$ Hz, 3 H; H-C(5))

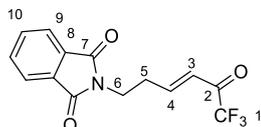
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 179.8$ (q, $J_{\text{C-F}} = 35.2$ Hz; C(2)), 155.3 (C(4)), 140.1 (C(7)), 128.8 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 126.6 (C(10)), 122.1 (C(3)), 116.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 291.1$ Hz; CF_3), 35.01 (C(5)), 34.06 ppm (C(6))

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -72.71$ ppm (s)

IR (neat) $\tilde{\nu} = 3065$ (m), 3030 (m), 2930 (m), 2861 (m), 1729 (s), 1709 (m), 1626 (s), 1497 (m), 1455 (m), 1288 (m), 1201 (s), 1146 (s), 1091 (m), 1074 (m), 1050 (m), 907 (w), 841 (w), 749 (m), 728 (m), 699 cm^{-1} (m)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}^+$: 228.0762

Found 228.0757

(E)-2-(6,6,6-Trifluoro-5-oxohex-3-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione**V.64b**

$$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3$$

$$M = 297.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Enol carbonate **V.49e** (70 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) and lithium iodide (26 mg, 0.20 mmol, 1.2 eq.) in acetic acid (320 μL) were heated in a reaction tube under microwave irradiations at 150 °C for 10 min. After cooling at room temperature, the crude is taken up in diethyl ether, washed with water, sat. aq. NaHCO_3 and brine. The organic layer is dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford title compound **V.64b** (42 mg, 88%) as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.85$ (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2 H; H- C_{ar}), 7.73 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2 H; H- C_{ar}), $7.32 - 7.16$ (m, 1 H; H-C(4)), 6.46 (dq, $J = 15.8, 1.3$ Hz, 1 H; H-C(3)), 3.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H; H-C(6)), 2.75 ppm (qd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 2 H; H-C(5))

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 179.5$ (q, $J_{\text{C-F}} = 35.6$ Hz; C(2)), 168.1 (C(7)), 151.3 (C(4)), 134.4 (C_{ar}), 132.0 (C(8)), 123.59 (C_{ar}), 123.55 (C(3)), 116.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 290.9$ Hz; CF_3), 36.0 (C(6)), 32.4 ppm (C(5))

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -72.73$ ppm (s)

m.p. 117.7 – 119.7 °C

IR (neat) $\tilde{\nu} = 3069$ (w), 2945 (w), 1776 (m), 1711 (s), 1636 (m), 1609 (m), 1465 (m), 1444 (m), 1431 (m), 1402 (m), 1375 (m), 1335 (m), 1314 (m), 1299 (m), 1261 (w), 1210 (m), 1142 (s), 1081 (w), 1045 (m), 996 (m), 977 (m), 911 (w), 852 (w), 797 (m), 720 cm^{-1} (s)

HRMS (EI^+) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3^+$: 297.0613

Found 297.0615

Titre : Une Approche Radicalaire à l'Alkylation des Cétones

Mots clés : Chimie radicalaire, Xanthates, Alkylation, Cétones, Synthèse

Résumé :

Cette thèse décrit le développement de nouvelles réactions dans le cadre de la chimie radicalaire par transfert de xanthate développée au laboratoire. Nous nous sommes tout particulièrement intéressés à apporter des solutions à l'alkylation formelle de cétones par voie radicalaire.

Dans ce cadre, une alkylation bidirectionnelle de cétones non symétriques a été développée à partir de dixanthates. Reposant sur les différences de stabilité des radicaux présents dans le milieu, cette réaction a permis la synthèse de nombreuses cétones formellement dialkylées à partir d'oléfines non activées.

La puissance de cette technologie a également été éprouvée dans le cadre de l'alkylation formelle des gem- α -dichlorocétones, composés très sensibles aux conditions basiques. Les conditions douces et neutres de réaction ont permis de préparer de nombreux dérivés et d'étudier plus en détails leur réactivité vis-à-vis du réarrangement de Favorskii.

Dans un troisième temps, une réaction de vinylation radicalaire a été appliquée à la synthèse de cétones trifluorométhylées.

Enfin, le développement de nouvelles réactions à partir des adduits radicalaires est envisagé.

Title : A Radical Approach to the Alkylation of Ketones

Keywords : Radical chemistry, Xanthates, Alkylation, Ketones, Synthesis

Abstract :

This manuscript is dedicated to the development of new reactions based on xanthate radical transfer reaction, which has been developed in our laboratory. In particular, we were particularly interested in its application to the formal alkylation of ketones. Within this project, we studied a bidirectional alkylation of non-symmetrical ketones from dixanthates derivatives. Based on the difference of stability of the radicals involved in the reaction, this strategy allowed the preparation of various formally dialkylated ketones from unactivated alkenes.

This powerful strategy was also applied to the formal alkylation of the highly base-sensitive gem- α -dichloroketones. The mild and neutral conditions employed for the radical addition allowed the preparation of various derivatives. Their reactivities towards a Favorskii rearrangement were as well studied.

The scope of a radical vinylation reaction was also extended to the synthesis of various trifluoromethylated ketones and enones.

Finally, the development of new reactions from the radical adduct was envisaged.

